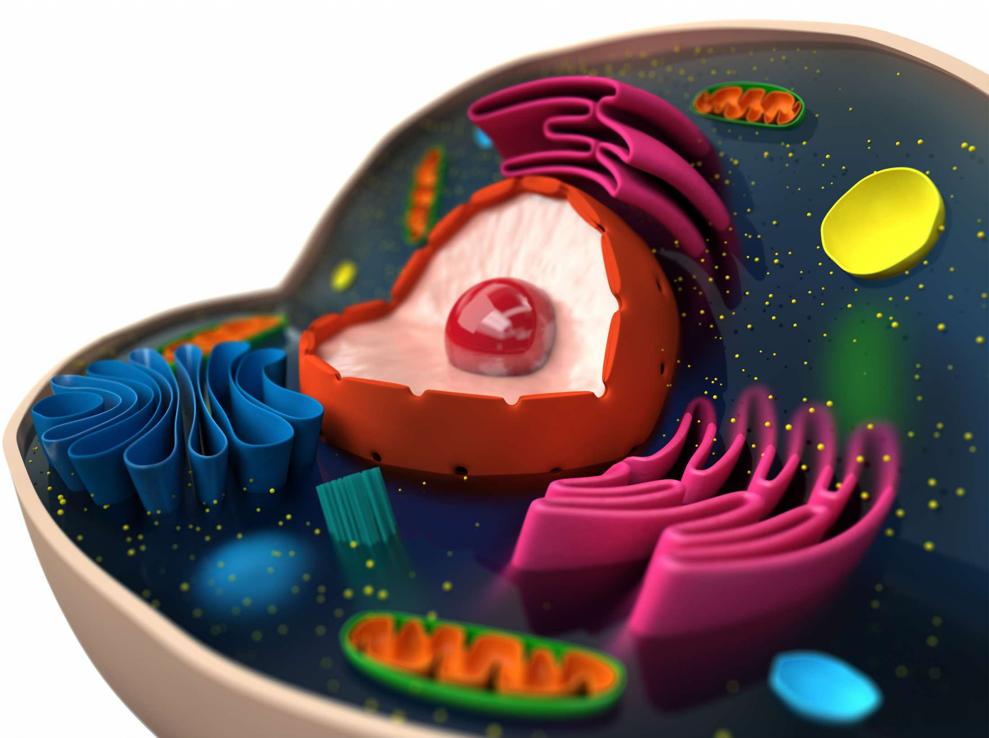


مقدمة قصيرة جدًّا

الخلية

تيرينس آلن وجراهام كاولينج

الخلية

الخلية

مقدمة قصيرة جدًّا

تأليف
تيرينس آلن وجراهام كاولينج

ترجمة
مصطفى محمد فؤاد

مراجعة
شيماء عبد الحكيم طه

هنــداوي

الخلية

The Cell

تيرينس آلن
وجراهام كاولينج

Terence Allen
and Graham Cowling

الطبعة الأولى ٢٠١٥م
رقم إيداع ١٥٦٦٠ / ٢٠١٤
جميع الحقوق محفوظة للناشر مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة
المشهرة برقم ٨٨٦٢ بتاريخ ٢٦ / ٨ / ٢٠١٢

مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة
إن مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة غير مسئولة عن آراء المؤلف وأفكاره
وإنما يعبِّر الكتاب عن آراء مؤلفه
٥٤ عمارات الفتح، حي السفارات، مدينة نصر ١١٤٧١، القاهرة
جمهورية مصر العربية
تليفون: ٢٢٧٠٦٣٥٢ ٢٠٢ + **فاكس:** ٣٥٣٦٥٨٥٣ ٢٠٢ +
البريد الإلكتروني: hindawi@hindawi.org
الموقع الإلكتروني: http://www.hindawi.org

آلن، تيرينس.
الخلية: مقدمة قصيرة جدًّا/تأليف تيرينس آلن، جراهام كاولينج.
تدمك: ٢ ٠٥٩ ٧٦٨ ٩٧٧ ٩٧٨

١- الخلايا

أ- كاولينج، جراهام (مؤلف مشارك)
ب- العنوان

٥٧٤,٨٧

تصميم الغلاف: إيهاب سالم.

المحتويات

الفصل الأول

طبيعة الخلايا

(١) طبيعة الخلايا

الخلية هي أصغر وحدة في الحياة، ومنها تتكون جميع الأحياء، بدءًا من الكائنات وحيدة الخلية المعروفة لدينا باسم البكتيريا، ووصولًا إلى أكثر الكائنات تعقيدًا؛ مثل الإنسان الذي يضم أعدادًا هائلة جدًّا من الخلايا، لكن تلك الأعداد تتضاءل أمام عدد الخلايا في حوت أزرق يبلغ وزنه مائتي طن. ويمكن النظر إلى الخلية في أدائها دورَها كاللَّبِنة الأساسية للحياة، على أنها مجموعة بسيطة نسبيًّا من المكونات التي تعمل في تُؤَدَةٍ بَالِغَة؛ كي تحافظ على وجودها، وتنقسم من آن لآخر لتكوين خلية جديدة. هذا أبعد ما يكون عن الحقيقة؛ فكل الخلايا، بدءًا من أبسطها وحتى أكثرها تعقيدًا، هي مصنع جزيئي متكامل يعمل بكل همَّة في كل دقيقة من دورة حياته، سواء في نصف الساعة الذي يمثل عمر أغلب أنواع البكتيريا قبل أن تنقسم، أو في الصيانة الذاتية والنشاط اليومي لخلايانا العصبية التي تعيش عدة عقود. إن تصوير الخلية كمصنع يُعد ناقصًا بعض الشيء؛ فحتى يجاري ذلك المصنع النشاطَ الخلوي، يجب أن يُفكَّك ويعاد بناؤه هو وغالبية آلاته يوميًّا، دون أن تنخفض مستويات الإنتاج به. وجدير بالذكر أن عدد الخلايا النباتية والحيوانية أكبر ألف مرة من البكتيريا فضلًا عن أن تنظيمها الداخلي أكثر تعقيدًا وتشابكًا.

ما نوع الآلية الداخلية التي يمكن أن تدعم المستويات الهائلة من التخليق التي تسمح للخلايا الأبسط بمضاعفة نفسها في دقائق، والخلايا الأكثر تعقيدًا في يوم واحد؟ بشكل أساسي، تعتمد الحياة على ذرَّاتِ ستةِ عناصرَ فقط من ١١٧ عنصرًا معروفًا لنا، وهي: الكربون والهيدروجين والنيتروجين والأكسجين والفوسفور والكبريت. يشكِّل الهيدروجين والأكسجين — وهما متحدان معًا لتكوين جزيئات الماء — ٩٩ من كل ١٠٠ جزيء في الخلية، وهو ما قد يجعل الحياة تبدو وكأنها كيان مائع للغاية، لكنَّ الحقيقة أن بعض

هذا الماء مرتبط بإحكام ببنية الجزيئات الأكبر حجمًا، ولا يكون في شكل سائل فعلي. تعتمد الحياة عند مستوى الجزيئات على مجموعة محدودة من جزيئاتٍ صغيرةٍ أساسُها الكربون شائعةٍ في كل الخلايا، وتتضمن السكرياتِ (التي توفِّر الطاقة الكيميائية)، والأحماضَ الدهنية (التي تكوِّن أغشية الخلايا)، والأحماضَ الأمينية (الوحدات المكوِّنة لكل البروتينات)، والنيوكليوتيدات (الوحدات الفرعية للجزيئات الحاملة للمعلومات الوراثية؛ مثل الحامض النووي الريبي منقوص الأكسجين «دي إن إيه»، والحامض النووي الريبي «آر إن إيه»). تتكون كل البروتينات من ٢٠ نوعًا مختلفًا فحسب من الأحماض الأمينية المنتشرة في كل الكائنات الحية. تجتمع هذه «الأبجدية» من الأحماض الأمينية في مجموعة من الأشكال المختلفة والمشابِهة لاستخدام الحروف في تكوين الكلمات؛ وذلك لتكوين «مفردات» هائلة العدد من البروتينات. توجد البروتينات في مجموعة من الأشكال ذات التنوع الهائل؛ مما يوفر المواد البنائية، والمحفِّزات الكيميائية، والمحركات الجزيئية التي تدعم وتدفع العمليات التي تقوم عليها الحياة. تُخزَّن شفرة كل بروتين في شفرة أخرى مكوَّنة من أربعة أحرف تكوِّن الجينات في الحمض النووي «دي إن إيه» وتُورَّث من الخلية الأم إلى الخلية الوليدة مع كل عملية انقسام. يختص كل جين من الجينات الفردية التي يبلغ عددها نحو ٢٤ ألف جين في الـ «دي إن إيه» ببروتين معين، لكن قد تحتوي أجسادنا على أضعاف هذا العدد من البروتينات التي تتكون من خلال تعديل الرسالة الوراثية الأصلية. تتجمع البروتينات لتكوِّن مركباتٍ متعددةَ البروتيناتِ تؤدي وظيفة التُّروس والمحامل التي تدفع محركاتِ الإنتاجِ والصيانة داخل الخلية. يعمل هذا المستوى من التعقيد بشكل مثالي في الخلايا الأبسط مثل البكتيريا. لكنْ في الخلايا الأكبر حجمًا والأكثر تعقيدًا، مثل خلايا جسم الإنسان، هناك مهامٌّ معيَّنةٌ تُنفَّذ في مواقع معينة في الخلية تسمى العضيات، التي تَكون منفصلة عن المكونات الأخرى داخل الخلية بواسطة أغشيتها. ومما يزيد هذه الدرجة من التعقيد، أن أجسادنا تحتوي على ما يقرب من ٢٠٠ نوع مختلف من الخلايا.

يحاول هذا الكتاب تقديم نبذة موجزة عن التنوع الهائل الذي تستعين به الخلايا في أداء وظائفها، وعن السبب في أن أي خلل «خلوي» يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بالمرض.

(٢) الخصائص الأساسية للخلية

إن أيَّ شيء يعيش على سطح الأرض بطبيعته مكوَّنٌ من خلايا. عند هذه النقطة، يجب أن نستبعد الفيروسات؛ حيث إنها غيرُ قادرة على التكاثر دون الانقضاض على العمليات التخليقية للخلية التي تصيبها. إن طبيعتها غيرَ الحيوية تتأكد من خلال القدرة على تكوين بلورات من الفيروسات المنقَّاة في محلول. تُعَدُّ الخليةُ الوَحدةَ الأساسية للحياة، وبالتالي، يجب أن تتوافر فيها المتطلبات الآتية: (١) أن تكون كيانًا منفصلًا يتطلب غشاءً سطحيًّا. (٢) أن تتفاعل مع البيئة المحيطة لاستخلاص طاقة بشكل ما من أجل البقاء والنمو. (٣) أن تتكاثر. وهذه المتطلبات واحدة في كل الكائنات الحية، بدءًا من أصغر بكتيريا وحتى أي نوع من الخلايا التي يبلغ عددها ٢٠٠ نوع مختلف يتكون منها الإنسان. تعيش العديد من الكائنات الحية في صورة خلية وحيدة، في حين يحتوي جسم الإنسان على نحو ١٠٠ تريليون خلية إجمالًا. يمكن تشبيه هذا العدد بالعدد الإجمالي للبشر على الأرض اليوم (من ٦ إلى ٨ مليارات شخص)، أو حتى بالعدد الإجمالي للبشر الذين يُعتقد أنهم عاشوا على سطح الأرض (١٠٦ مليارات). كي نساعدك على إدراك هذه الأعداد الهائلة، ربما يمكننا استخدام تشبيه معتمد على الوقت. فإن تريليون ثانيةٍ ماضية تعادل نحو ٣٠ ألف عام؛ وقت أنْ كان النياندرتال يجوبون أنحاء أوروبا.

يمكن أن تعمل الخلية بشكل مثالي ككيان واحد، أو بشكل بديل قد تكون جزءًا صغيرًا متناهي الدقة من مجموعة هائلة من الخلايا التي تعمل معًا لتكوِّن أحدَ الكائنات؛ مثل الإنسان. في الكائنات متعددة الخلايا، تكوِّن مجموعاتٌ من الخلايا الأنسجةَ، وتتجمع الأنسجةُ معًا لتكوِّن الأعضاءَ. إن تعددية الخلايا تتطلب خلايا ذات بِنية داخلية معقدة (كما سنرى في الفصل الثاني)، في حين أن الكيان الأحادي الخلية للبكتيريا يسمح ببنية بسيطة نسبيًّا (بشكل أساسي، حاوية غشائية تحتوي على المزيج الكيميائي الضروري للحفاظ على الحياة). عندما بدأت الحياة منذ نحو أربعة مليارات عام، كانت الخلايا الأولى شبيهة بالبكتيريا اليوم. لكن لا تشير البساطة بالضرورة إلى البدائية أو عدم الكفاءة؛ فالبكتيريا هي أكثر الخلايا عددًا وانتشارًا، ويمكن لإحدى شُعَب العائلة البكتيرية، التي تُسمى العتائق، أن تنمو في أكثر البيئات تطرفًا على الأرض؛ حيث لا يمكن لأي كائن

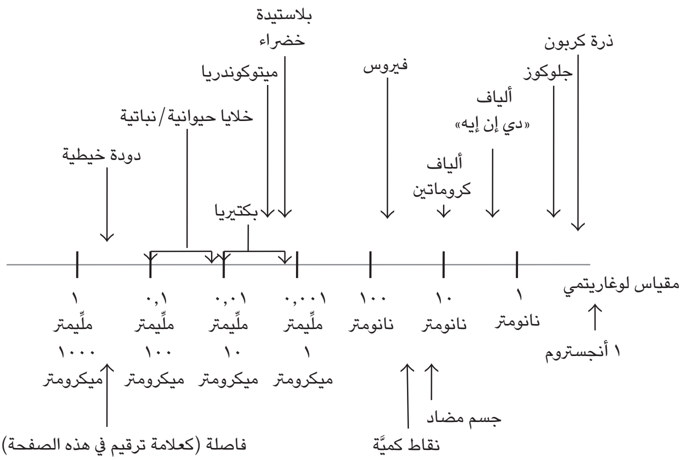
آخر أن يعيش. في أفضل الظروف يمكن أن تتكاثر بعض أنواع البكتيريا كل ٢٠ دقيقة — وهو معدل سيُنتج ٥ مليارات بكتيريا في ١١ ساعة؛ أي ما يعادل إجمالي عدد البشر في العالم. إننا مستعمَرون من قِبَل البكتيريا، لدرجة أن عدد البكتيريا التي نُؤْوِيهَا في أجسامنا (معظمها في الأمعاء، وتزن نحو كيلوجرام) يبلغ عشرة أضعاف عدد الخلايا الفعلية في أجسامنا.

(٣) الأغشية وجدران الخلايا

نظرًا لأن الخلية هي الوحدة الأساسية للحياة، فإنها لا بد أن تكون كِيانًا منفصلًا، ومن ثم تحتاج لأن تَكون لها حدودها المستقلة. هذه الحدود شائعة في كل أشكال الحياة، وتتكون من غشاء رفيع مكوَّن من طبقتين من الجزيْئات الدهنية (الليبيدات)، ومغطًّى بالبروتينات التي تتحكم في حركة الجزيئات بين الخلية وما يحيط بها. تتجمع الخلايا الحيوانية عادةً لتكوين الأنسجة — الجلد على سبيل المثال — التي تحتوي على أعداد كبيرة من أنواع الخلايا المختلفة. تتصل أغشية هذه الخلايا — التي تتَّحِد في نقاط اتصال محددة — اتصالًا مباشرًا بمناطق أغشية أخرى متحوِّرة بحيث تسمح بالتواصل بين الخلايا المتجاورة. أما عن الكائنات أحادية الخلية مثل البكتيريا، فعادةً ما يكون لها «جِدارُ خليةٍ» إضافيٌّ خارج الغشاء، وعادةً ما يشتمل على مواد دِبْقَة «تُلصقها» بخلايا أخرى أو بأسطُح معينة (مثل أسناننا). وتحتوي الخلايا النباتية على جدارِ خلية صلبٍ مكوَّن من جزيئات طويلة من السليلوز. وهذا الاختلاف الأساسي بين بِنية خلايا النباتات والحيوانات هو السبب غالبًا وراء قدرة الحيوانات على الحركة مقارنةً بالنباتات (بشكل عام).

توفر جدران الخلية النباتية إطارًا ميكانيكيًّا قويًّا، وكذلك وقايةً ضد مسببات المرض والجفاف. ترتبط جدران الخلايا بعضها ببعض بواسطة مادة دبقة مصنوعة من البكتين عديد السكاريدات (المادة الكيميائية التي تستخدم في حفظ الفاكهة)، وتزداد متانة هذه الجدران بفعل ترسُّب جزيئات طويلة وقوية من السليلوز والليجنين، وهي المواد الأساسية لصناعات الورق والأخشاب. تسمح صلابة هذه البنية بالنمو الهائل المتواصل (على سبيل المثال، شجر السيكويا العملاق في كاليفورنيا) أو بالبقاء آلاف الأعوام (مثل شجر الصنوبر المعمَّر)، لكنها في الوقت نفسه تقيد النباتات التي تكون راسخة الجذور مع أن أوراقها تستطيع تغيير موضعها حتى يمكنها التعرض لضوء الشمس أفضل ما يكون.

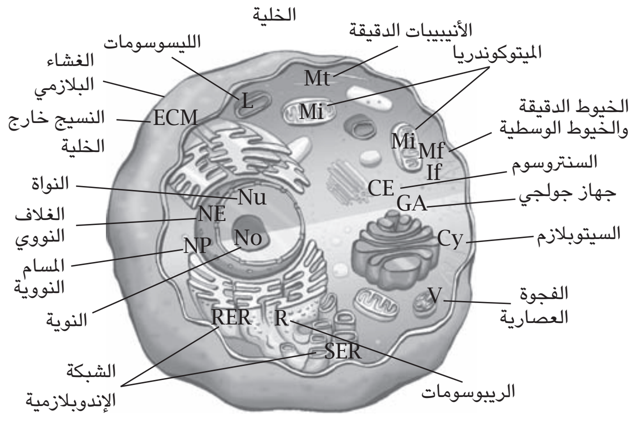
(٤) الخلية من الداخل



شكل ١-١: أحجام الذرات لدى ديدان بسيطة نسبيًّا على مقياس لوغاريتمي. قِيسَت الذرات بالأنجستروم، وهي وحدة قياس لم تَعُدْ تُستخدم حاليًّا إلا من قِبَل مختصي الفيزياء الحيوية، وتُعادل عُشر النانومتر.

مقارنةً بالبكتيريا نجد أن الخلايا النباتية والحيوانية ضخمة؛ إذ يساوي حجمُها حجمَ البكتيريا نحوَ ألفِ مرة. يوضح (الشكل ١-١) مقياسًا للخلايا بالوحدات التي تقاس بها، فتغطي النانومترات (واحد على المليون من الملِّيمتر) الأحجامَ الجزيئية لمكونات الخلية، في حين يقدَّر طول الخلايا الكاملة عادةً بعشرات الميكرومترات (واحد على الألف من الملِّيمتر). تتميز الخلايا النباتية والحيوانية أيضًا بأنها أكثر تعقيدًا؛ إذ تحتوي على مجموعة متنوعة من العناصر البنيوية المكونة من البروتينات، وأنواع عديدة من الأجسام الداخلية المحاطة بالأغشية التي تسمَّى بالعُضَيَّات (الشكل ١-٢). يؤدي كل عضيٍّ من العضيَّات وظيفة معينة. فالميتوكوندريا — على سبيل المثال — تنتج الطاقة اللازمة لكل أنشطة الخلية من خلال تكسير جزيئات الطعام في الخلايا الحيوانية. وتتميز الخلايا النباتية باحتوائها على البلاستيدات الخضراء التي تحوِّل ضوء الشمس وثاني أكسيد الكربون إلى سكريات

كمخزون طاقة غذائي للميتوكوندريا. ربما كانت الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء كائناتٍ حيةً مستقلة في بداية تاريخ التطور قبل أن تصبح جزءًا دائمًا لا يتجزأ من خلية أكبر حجمًا وأكثر تعقيدًا. ولكل خلية «مخططٌ أوليٌّ» لتكوُّنها مشفَّرٌ بواسطة الحمض النووي «دي إن إيه» لجيناتها. في أي كائن، يكون محتوى معلومات الحمض النووي «دي إن إيه» واحدًا في كل أنواع الخلايا، سواء كانت خاصة بالدماغ أو الأمعاء أو الجلد. وتحتوي أغلب الخلايا (وهي الخلايا الجسدية) على نسختين من كل جزيء «دي إن إيه» (ويقال عنها إنها ثنائية الصبغيات)، باستثناء خلايا النسيج التكاثري (البويضات والحيوانات المنوية)، التي يوجد فيها الحمض النووي «دي إن إيه» كنسخة واحدة (ويقال عن هذه الخلايا إنها أحادية الصبغ). عندما يتحد الحيوان المنوي والبويضة لإنتاج الخلية الأولى من خلايا الجنين (اللاقحة)، تنشأ نسختان من الحمض النووي «دي إن إيه». وسنناقش كيفية اختزال محتوى «دي إن إيه» للحيوان المنوي والبويضة أُحَادِيَّي الصبغ في الفصل الرابع.



شكل ١-٢: رسم توضيحي لمحتويات الخلية.

الشكل ١-٢

السنتروسوم (الجسيم المركزي): زوج من السنتريولات التي تنظم الأنيبيبات الدقيقة طبقًا لمتطلبات شكل الخلية أو حركتها أو انقسامها.

السيتوبلازم: تسبح كل محتويات الخلية في سائل دِبْق يسمى العصارة الخلوية (السيتوسول).

الشبكة الإندوبلازمية: شبكة ممتدة من صفائح غشائية مسطحة. تحتوي الشبكة الإندوبلازمية الخشنة على ريبوسومات لتخليق البروتين، في حين تلعب الشبكة الإندوبلازمية الملساء دورًا في أيض الليبيدات.

النسيج خارج الخلية: مادة خارج غشاء الخلية؛ إما في صورة طبقة رفيعة، أو كميات أكبر مثل الكولاجين أو العظام.

جهاز جولجي: مجموعة شبه دائرية من الأغشية التي تَستقبل البروتينات المخلَّقة حديثًا من الشبكة الإندوبلازمية؛ من أجل تعديلها وتجميعها وتوزيعها.

الليسوسومات: فجوات عصارية تحتوي على إنزيمات محلِّلة تحلِّل المادة المهضومة أو بقايا الخلايا الميتة.

الخيوط الدقيقة والخيوط الوسطية: تكوِّن الهيكل الخلوي جنبًا إلى جنب مع الأنيبيبات الدقيقة؛ لإحداث التغييرات اللازمة في شكل الخلية وحركتها.

الأنيبيبات الدقيقة: مكونات ديناميكية خاصة بالهيكل الخلوي تُجمَّع وتتحلل بصفة منتظمة لتوفير قدر من الصلابة داخل السيتوبلازم، وأيضًا تعمل كـ «طرق» للنَّقل عبر الخلايا.

الميتوكوندريا: مواضع إنتاج الطاقة لكل الأنشطة الخلوية.

النواة: تحتوي على «المخطط الأوَّلي» لكل النشاط الخلوي مخزَّنًا في شفرة على الحمض النووي «دي إن إيه»، وهو ما يستلزم وجود تفاعل مكثف ومستمر مع السيتوبلازم.

الغلاف النووي: الغشاء المزدوج الذي يفصل النواة عن السيتوبلازم. ويتصل الغشاء الخارجي بالشبكة الإندوبلازمية.

المسام النووية: آلاف من القنوات في الغلاف النووي تتحكم في عمليات التبادل السريعة بين النواة والسيتوبلازم.

النُّوَيَّة: موضع إنتاج الريبوسومات والحمض النووي «آر إن إيه» المركَّز.

الغشاء البلازمي: غشاء مزدوج دهني تتخلله بروتينات تحيط بالخلية، مع وجود مواضع متخصصة للارتباط والاتصال بالخلايا المجاورة.

الريبوسومات: آلات جزيئية عديدة (ملايين لكل خلية) تجمع البروتينات.

الفجوات العصارية والحويصلات: مجموعة متنوعة من المكونات المحاطة بالأغشية تؤدي وظائف متخصصة في خلايا معينة.

في البكتيريا، يكون الحمض النووي «دي إن إيه» دائريًّا، ويبقى مكشوفًا داخل محتويات الخلية؛ أما في الخلايا النباتية والحيوانية، فيوجد داخل عضيَّة خلوية تسمى النواة؛ حيث تكون منظمة في كروموسومات. يُطلق على الخلايا ذات الأنوية اسم «حقيقيات النواة»، في حين تتميز محتويات «بدائيات النواة» مثل البكتيريا بدرجة ضئيلة نسبيًّا من التخصص في عضيات خلوية داخلية منفصلة.

تتكاثر كل الخلايا بالانقسام إلى نصفين. وتستطيع بعض أنواع البكتيريا زيادة محتوياتها بسرعة تكفي لحدوث الانقسام من خلال عملية تعرف بالانقسام الثنائي في فترة لا تتجاوز ٢٠ دقيقة. أما حقيقيات النواة الأكبر حجمًا، فتستغرق جزءًا كبيرًا من اليوم حتى تُضاعف حجمها قبل الانقسام. تتسم الخلايا بوصفها آلات بتنوع في المكونات وكفاءة في الأداء لا نظير لهما. والوحدات البنائية الأساسية للخلية هي الجزيئات البروتينية، وتحتوي كل خلية على عشرات الآلاف من البروتينات المختلفة في صورة ملايين من النسخ. يصعب تقدير الأعداد الفعلية للجزيئات المتنوعة في واحدة من حقيقيات النواة، لكن هناك تقديرات خاصة بالبكتيريا التي يتكون ٤٠٪ من حجمها من نحو مليون جُزَيء من البروتينات القابلة للذوبان. يكوِّن نحو ٥ ملايين جزيء صغير ٣٪ منها، ويمثل الحمض النووي «دي إن إيه» ٢٪. أما الغشاء الخلوي وجدار الخلية البكتيرية الخارجي، فيمثلان نحو ٢٠٪ من حجمها، وتتكون باقي المكونات من جزيئات مطلوبة لتخليق البروتينات تتضمن ٢٠٠٠ ريبوسوم. يمكن أن تزيد تلك الأرقام ألف مرة مع الزيادة في الحجم في الخلايا النباتية والحيوانية، التي قد تحتوي على مئات العضيات الخلوية الفردية مثل الميتوكوندريا ونحو ١٠ ملايين ريبوسوم. والريبوسومات آلات جزيئية صغيرة تعمل على تجميع البروتينات الجديدة، وهو عامل مهم في بقاء الخلايا وتوفير بروتينات جديدة قبل انقسامها.

من الصعب إيجاد آلية من صنع البشر تضاهي في عملها نشاط الخلية العادية. ربما يكون أكبر جهاز كمبيوتر فائق على وجه الأرض هو الأقرب، لكن ستنقصه القدرة على مضاعفة نفسه فعليًّا بواسطة معالجات أسرع. ربما يبدو هذا غريبًا، لكنه قد يكون

معقولًا أكثر عندما تعرف أن الخلايا قد استغرقت نحو ٤ مليارات عام لتنظيم أنشطتها، مدفوعةً في ذلك دائمًا بالضغوط المتواصلة التي يفرضها الانتخاب الطبيعي. بعبارة أبسط، يعني الانتخابُ الطبيعي أنه إذا تكيفت الخلية مع بيئتها وتغذَّت وتكاثرت، فإنها ستبقى، أما عجزها عن ذلك فيعني موتَها. أسفرت هذه العملية عن نظام إصلاح ذاتي التكاثر وذاتي الاكتفاء، يعمل بدرجة عالية من الكفاءة نادرًا ما يقترب منها أي نظام بشري. تهدف تكنولوجيا النانو — هندسة النظم الوظيفية على مستوى الجزيئات — في أغلبها إلى استنساخ التفاعلات الجزيئية بمعدلات الكفاءة الموجودة في الخلايا الحية. فإلى جانب عملية الأيض (النشاط الكيميائي اللازم للحياة) ذات الكفاءة العالية، فإن الخلايا قادرة أيضًا على إنتاج صلابة بنيوية لا نظير لها، كما هو الحال في الخلايا التي تعطي الأخشابَ والخيزرانَ والنخيلَ معدلاتِ أداءٍ ميكانيكيٍّ استثنائيةً، مقارَنةً بنظائرها مما هو من صنع البشر (عادةً ما تستخدِم ناطحات السحاب في الشرق الأقصى الخيزرانَ المحلِّي بدلًا من السقالات المصنوعة من الصلب).

(٥) الأنسجة والتمايز

الخاصية الأساسية التي تُميز حقيقيات النواة هي قدرتها على تغيير شكلها ومكوناتها وأيضها لأداء مهمة معينة هي التمايز؛ وهي مهارة تتيح لها التجمُّعَ معًا وتكوينَ أنسجة متعددة الخلايا وتجميعَ هذه الأنسجة معًا في صورة أعضاء، ثم تكوين كائن حي كامل مثل الإنسان. يتكون جسم الإنسان من نحو ٢٠٠ نوع مختلف من الخلايا تشكل الأنسجة الأربعة الأساسية، وهي: النسيج الطلائي (الظهارة؛ وهو النسيج الذي يكسو الأسطح)، والنسيج الضام (الدم والعظم والغضروف)، والنسيج العضلي، والنسيج العصبي. تُنتَج الخلايا بمعدلات مختلفة إلى حد كبير، بدايةً من الحيوان المنوي (بمعدل ألف في الوقت الذي تستغرقه نبضة القلب)، وحتى الخلية العصبية التي قد تبقى عمرًا كاملًا. تبقى بعض خلايا الدم لدى الإنسان نحو ٨ ساعات فقط، في حين تعيش كرات الدم الحمراء في الجسم نحو ١٢٠ يومًا.

إذا ضربنا مثالًا على التمايز، يمكن أن نلقي نظرة سريعة على الخلايا التي تكوِّن الحاجز بيننا وبين البيئة المحيطة. تعرضتْ الخلايا الموجودة على سطح الجلد لعملية «إعادة تشكُّل» (تمايز) كبرى حتى تصبح خلايا قرنية، وهي صفائح مستوية متعددة الأضلاع مكوَّنة في الغالب من الكيراتين (نفس البروتين الذي تتكون منه الأظفار والشعر

وأيضًا ريش الطيور). تقضي الخلية القرنية يومًا أو نحو ذلك على السطح قبل أن تُبعَد وتُستبدَل بها خليةٌ من الأسفل، بحيث تتكون طبقة جديدة من الخلايا الجلدية كل يوم طوال حياتنا. تُستبدَل تلك الخلايا المبعَدة بواسطة عملية انقسام خلايا غير معدَّلة تتمايز وهي تمر لأعلى عبر طبقات الخلايا التي يبلغ عددها ٢٤ طبقة تُشَكِّل السُّمْك الإجمالي للجلد البشري. إن التخلص من الطبقة العليا للخلايا القرنية يزيل بكفاءة بقايا الجلد المتراكمة، إلى جانب ٧٫٥ ملايين بكتيريا لكل سنتيمتر مربع والزوائد الفطرية المتعددة التي تحاول باستمرار استيطان السطح الخارجي للبشرة. هناك ألف خلية قرنية لكل ملِّيمتر مربع، ومساحة سطح الجلد الكلية تساوي أقل من مترين مربعين؛ مما يؤدي إلى حدوث فقدانٍ (واستبدال) يوميٍّ لنحو ألفي مليون خلية.

تشكل الخلايا الجلدية التي يتخلص منها جسم الإنسان نحو ٦٠٪ من الغبار المنزلي، وتلك التي نفقدها في الفراش هي الغذاء اليومي لنحو مليون من عث الغبار الذي يعيش في مراتب الأسرَّة. لا تُستبدل كلُّ أجزاء أجسامنا بهذا المعدل، لكن الجلد — أكبر أعضاء الجسم — هو مثالٌ جيد للخصائص الأساسية للخلايا؛ ألا وهي التناسخ والانقسام والتمايز والوقت المنقضي كجزء وظيفي من أحد الأنسجة وأخيرًا الموت.

(٦) هل الكائنات وحيدة الخلية بسيطة؟

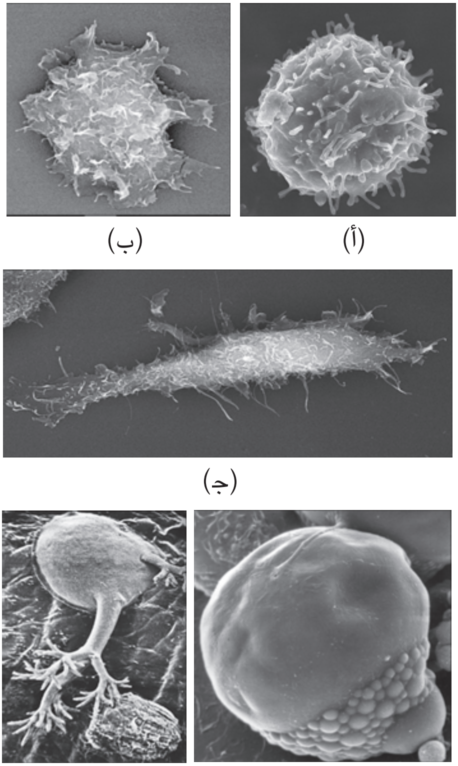
في تناقض صارِخ مع الغرض الوحيد في الحياة الذي تسعى إليه إحدى خلايا الجلد، يجب أن ننظر لشكل الحياة لدى حقيقيات النواة التي تتكون من خلية واحدة. فنظرًا لأنها صغيرة الحجم، يمكن أن نعتبرها «بسيطة» و«بدائية». لكن حتى تبقى على قيد الحياة، فهي تحتاج للبحث عن الطعام، والتعايش مع بيئات عدائية في أغلب الأحيان، والتكاثر، وتجنُّب التعرض للالتهام من قبل كائنات أخرى. تعد الأَوَّليَّاتُ أكبرَ مجموعة من الحيواناتِ وحيدةِ الخلية وأشهرُها «الأميبا». لوحظ أن الأميبا تطارد وتمسك بأوليات أخرى مثل «البراميسيوم»، ويمكن تشبيه ذلك بأسد يطارد حمارًا وحشيًّا. والأكثر خداعًا هي تلك المجموعة من الأوليات التي تسمى المصيصيات؛ فتلك الكائنات وحيدة الخلية مثل «ديندروكوميتس بارادوكسس» لا تطارد غيرها للحصول على الطعام، بل تلحق نفسها بأسطح متعددة وتمد مجساتها وتنتظر مرور كائن عَسِر الحظ من الأوليات مثل «البراميسيوم» بالقرب منها، إذا لامستها بمجساتها يحدث شلل فوري للفريسة، ويُمَص جسمها عبر المجس إلى جسم المصيصي؛ مما يحول الفريسة لغلاف منكمش في

غضون دقائق. والطريقة الفعلية لنقل محتويات الفريسة غير معلومة، لكنها مدفوعة بمجموعة مدهشة من التراكيب السيتوبلازمية التي تُعرف بالأنيبيبات الدقيقة التي توجد داخل مجسات المصيصيات (انظر شكل ٢-٣(ج)؛ سنتناول الأنيبيبات الدقيقة بالشرح في الفصل الثاني). بعد الحصول على وجبة جيدة، ربما تقرر المصيصيات أن «تتزاوج»، وهي عملية تتطلب اتصال المجسات المتحورة بعضها مع بعض؛ مما يسمح بتبادل النوى (لديها «نواة كبيرة» واحدة وثلاث أنوية صغيرة). إذا لم يكن الطعام والتزاوج كافيًا، «فللدندروكوميتس» مهارة أخرى مدهشة. فهي تعيش متصلة بصفائح الخياشيم لنوع من القشريات يعيش في الماء العذب وهو «الجاماروس». يطرح «الجاماروس» قشوره باستمرار، وهكذا يخاطر «الدندروكوميتس» بالبقاء على قشرة خالية، وفقدان الدفق المستمر من المياه على صفائح الخياشيم وما تجلبه من فرائس. غير أن «الدندروكوميتس» يدرك المراحل الأولى لعملية طرح القشور (ربما بالاستجابة للهرمون المسئول عن ذلك)، ويتحول إلى شكل يحمل أجزاءً تُعرف بالأهداب، تسمح له بترك هذا الكائن والعثور على مجموعة جديدة من صفائح الخياشيم (سنتناول الحديث عن الأهداب في الفصل الثاني). وهكذا، فإنه قد يكون للكائنات وحيدةِ الخلية «البسيطة» نمطُ حياةٍ على نفس درجة التعقيد الموجودة في العديد من الكائنات متعددة الخلايا.

على الرغم من أن الأوليات (والنباتات وحيدة الخلية) لا بد أن تتفاعل مع البيئة المحيطة حتى تتمكن من البقاء على قيد الحياة، فإن إدراكها مقصور في الأغلب على التفاعلات الفيزيائية والكيميائية التي تحدث في أغشيتها، لكن مع بعض السمات المثيرة للدهشة. ففي النباتات وحيدة الخلية مثل الطحالب الخضراء «كلاميدوموناس»، هناك «بقعة عينية» داخل البلاستيدة الخضراء تظهر تحت الميكروسكوب الضوئي. والبقعة العينية هي كتلة متشابكة من الأغشية بها صفوف من الحبيبات تحتوي على نحو ٢٠٠ نوع مختلف من البروتينات، بما في ذلك الرودوبسين الموجود في شبكية العين لدى البشر. والإشارات الصادرة من البقعة العينية الحساسة للضوء تجعل السياط الموجودة على سطح الطحالب تتحرك في أشكال مختلفة، بحيث تسبح الطحالب تجاه الضوء الأكثر سطوعًا، ولكن بعيدًا عن الضوء شديد السطوع. وعلى الرغم من أنه قد يُنظر إلى البقعة العينية على أنها عين بدائية، فلا توجد آلية لتكوين الصور، وليست هناك حاجة لذلك؛ حيث إن البقعة العينية توفر كل المعلومات المطلوبة لاحتياجات الكائن؛ مما يساعده على تمييز إيقاع الليل والنهار والقيام بالنشاط الخاص بالتمثيل الضوئي على أفضل نحو ممكن.

(٧) زراعة الأنسجة

حصلنا على قدر هائل من المعلومات عن خلايا الثدييات من الدراسات المعملية؛ حيث تنمو الخلايا في دورق زجاجي أو بلاستيكي به مرق مغذٍّ محفوظ عند ٣٧ درجة مئوية في جوٍّ نسبةُ ثاني أكسيد الكربون فيه ٥٪، ومن ثم إعادة خلق الظروف الموجودة في الجسم قدر الإمكان. يمكن زراعة الخلايا النباتية أيضًا، عادةً مع نزع جدار الخلية. ترجع بدايات عمليات إنماء الخلايا والأنسجة خارج الجسم إلى أواخر القرن التاسع عشر، وقد وضع منهجية زراعة الخلايا والأنسجة روس هاريسون في بالتيمور بالولايات المتحدة حوالي عام ١٩١٠. عادةً ما تنمو الأنسجة مثل أنسجة الرئة المأخوذة من أَجِنَّة فئران المعامل كخلايا وحيدة؛ مما يؤدي إلى تكوين «مَزارع أولية»، لكن عمرها دائمًا ما يكون قصيرًا؛ إذ تموت بعد نحو ٥٠ عملية من انقسام الخلية. تحتاج الخلايا المأخوذة من الأنسجة الصلبة التعلُّق بسطح إناء الزرع البلاستيكي حتى تنقسم وتنمو، أما خلايا الدم — التي توجد بطبيعة الحال في سائل — فلا تحتاج لهذا التعلق وتنمو في صورة «مستعلق». عادةً ما تُزرع الخلايا كنوع واحد، لكن المَزارع المتعددةَ الخلايا كتلك التي تنمو من نخاعٍ عظميٍّ مفصولٍ من الجسم ستبقى وستحافظ على التفاعلات الخلوية التي تحدث في الجسم. عندما يُستأصل جزء صغير من نسيج صلب ويوضع تحت ظروف المزرعة، تكون الخلايا التي تنمو أسرع هي تلك التي تستجيب للجروح في الحيوان. فهذه الخلايا، التي تُعرف باسم الأرومات الليفية، هي الخلايا التي تحافظ على النسيج الضام الذي يكوِّن الإطار الهيكلي للجسم مثل الأربطة والأوتار. فبعد الإصابة بالجرح، تجمع الأرومات الليفية أطراف الجروح معًا، وتفرز الكولاجين الذي يكون النسيج الندبي. في الظروف الخاصة بزراعة الخلايا، تكون تلك الأرومات طويلة ورفيعة، ذات حافة موجِّهة تنتشر في مقدمة الخلية وهي تتحرك فوق سطح الاستنبات (انظر الشكل ١-٣(ج)). في غضون بضعة أيام، تؤدي عمليات انقسام الخلايا المستمرة إلى أن يكون سطح الدورق مزدحمًا بشكل متزايد. وعندما لا يكون هناك مكان لإعادة اتصال الخلايا المنقسمة الجديدة بسطح الاستنبات، يتوقف الانقسام. يسمى هذا بتثبيط النمو المعتمد على الكثافة وهو من سمات الخلايا الطبيعية، لا الخلايا الناشئة عن الأورام. عند هذه النقطة تُزرع الخلايا زراعة فرعية في دوارق جيدة ذات كثافة أقل. ولأن المزارع الأولية تموت بعد نحو ٥٠ عملية انقسام، فإن هذا يفرض حدًّا زمنيًّا على أي سلسلة من التجارب؛ ولذلك تكون خطوط



شكل ١-٣: أنواع الخلايا وأشكالها. (أ) الخلية الجذعية المكوِّنة للدم (كروية). (ب) الخلية الطلائية (مضلعة). (جـ) الأرومة الليفية. (د) الخلية الشحمية (الدهنية). تنمو كل هذه الخلايا في مزرعة أنسجة. على الرغم من أن سطح الخلية الدهنية أملس، فالخلايا الأخرى أكثر نموذجية؛ حيث التغصنات والثنيات الغشائية والزوائد الإصبعية الشكل (زُغَيْبات) على سطحها. يتضح الاختلاف في الحجم بين الخلية الدهنية والخلية العادية من خلال الخلية المستديرة الموجودة أسفل اليمين. (هـ) ديندروكوميتس بارادوكسس تتغذى على براميسيوم متصل بمجساتها.

الخلايا «الدائمة» (المأخوذة عادةً من الأورام) التي ستنقسم إلى ما لا نهاية؛ هي المفضلة من قِبَل الباحثين في كثير من الأحيان.

(٧-١) خلايا «هيلا»: أول خط خلايا بشرية دائم

على الرغم من أن خطوط الخلايا البشرية الدائمة المأخوذة من البشر تؤخَذ عادةً من الأورام، فإن خزعات الأورام معروفة بصعوبة تثبيتها في مزرعة خلايا؛ حيث تنجح محاولة واحدة من بين كل مائة محاولة. المرة الأولى التي استُنبتتْ فيها خلايا بشرية في مزرعة كخطٍّ خلايا دائمٍ كانت عام ١٩٥١، على يد جورج جاي في بالتيمور بالولايات المتحدة الأمريكية. سُميت هذه الخلايا باسم خلايا «هيلا»؛ نسبةً لمصدرها، وهو خزعة من ورم في عنق الرحم من سيدة تدعى هينرييتا لاكس. شُخِّصت حالة هينرييتا في مستشفى جونز هوبكينز، وهو واحد من المستشفيات القليلة جدًّا في أمريكا عام ١٩٥١ التي يمكن أن تعالج السود دون تأمين صحي. في ذلك الوقت، وعلى الرغم من أن الخلايا المأخوذة من خزعات الأورام على مستوى العالم كانت توضع باستمرار تحت ظروف استنبات، فإنها لم تكن تبقى على قيد الحياة سوى بضعة أيام. لكن خلايا هينرييتا بدأت تتضاعف خلال أيام، للأسف، تزامنًا مع انتشار الورم بسرعةٍ وقوةٍ في جسدها؛ وهو ما أدى لموتها في خلال شهور. سرعان ما انتشرت أخبار خلايا هينرييتا في أوساط علم الأحياء الخلوي. واستجابةً للطلب العالمي على أول خط خلايا بشرية دائم، بدأ معهد توسكيجي في إنتاج الخلايا على نطاق واسع؛ فكان يشحن كل أسبوع ٢٠ ألف أنبوبة أو ٦ تريليونات خلية. وهذا يعني أنه كل بضعة أشهر كان عدد من الخلايا التي تكفي لتكوين جسم هينرييتا نفسه يغادر خط الإنتاج. وقد خضعت خلايا هيلا لكل أشكال الاختبار الممكنة التي لم يكن أيٌّ منها سينجح بالاستعانة بجسم بشري سليم. عُرِّضت الخلايا لكل العقاقير التي ربما تكون مدمرة للأورام، وكل أنواع الإشعاع الممكنة ومجموعة متنوعة من السموم والفيروسات. في الغالب لم تستجِبْ تلك الخلايا استجابة مميزة على وجه الخصوص مقارنةً بالفصائل المختلفة لخلايا الثدييات، لكن كان من المهم إثبات أن خلايا المزرعة النسيجية البشرية لا تسلك سلوكًا فريدًا من أي نوع. مع استنبات خلايا هينرييتا الآن على مستوى العالم وعلى مدار أكثر من نصف قرن، هناك ما يكفي من هذه السيدة (في شكل خلايا فردية) حول العالم لكي يعمِّر مدينتها بالسكان. الواقع أن إحدى بناتها قد اقتنعت بعد مشاهدة فيلم «الحديقة الجوراسية» أن هناك «نسخًا» من أمها في لندن؛ حيث قرأت أن الكثير من

الأبحاث التي أُجريت على خلايا هيلا قد تمَّت هناك. على الأرجح لم يكن أبناء هينرييتا ليعرفوا أي شيء عن خلايا أمهم ما لم يتتبعها باحثو مستشفى جونز هوبكينز، الذين أرادوا مقارنة الحمض النووي «دي إن إيه» المأخوذ من تلك الخلايا مع أقرب نظير بشري لها. وقد نبَّههم هذا إلى صناعةٍ تدرُّ ملايين الدولارات وَضَعَ بذرتها الورمُ الذي أصيبت به أمهم، وهو ما جعلهم (هم ومحاميهم) — في غير تعقل منهم — يحاولون الحصول على بعض المال من هذا الأمر. لكن لسوء حظهم، لم تكن هناك حقوق لعيِّنات المرضى عام ١٩٥١، وحَكمت ولاية كاليفورنيا بعد ذلك بأن «الأنسجة المأخوذة من الشخص ليست مِلكه ولا يمكن الاتجار فيها.» وحتى الآن، لا يزال أبناء هينرييتا عاجزين عن تحمل مصاريف التأمين الصحي في أمريكا. وبالرغم من مرور ٦٠ عامًا من البحث الدقيق، بما في ذلك تحليل الحمض النووي «دي إن إيه» الذي أجري مؤخرًا، فما زالت الأسباب الحقيقية وراء الطبيعة التكاثرية لنمو خلايا «هيلا» غير معروفة. ويمكن أن نَعُدَّ هذه الخلايا «أعشابًا ضارة» للمزرعة النسيجية؛ حيث تستحوذ على العديد من خطوط الخلايا الأخرى بتلويثها تلويثًا عرَضيًا، وهي حقيقة اتضحت فقط عندما بدأ تمييز الخلايا المستنبتة في المختبر من خلال حمضها النووي «دي إن إيه» منذ نحو ٢٠ عامًا.

على مدى عقود، حامت الشكوك حول الأبحاث المعملية التي أجريت على الخلايا فيما يتعلق بمدى تمثيلها لهذه الخلايا؛ لأن الخلايا تنمو طبيعيًّا في بيئة ثلاثية الأبعاد في كائن متحرك، وهي معرضة لمجموعة متنوعة من الضغوط والعوامل لا تتعرض لها طبقة واحدة من الخلايا التي تنمو في طبق بلاستيكي. لكن ما يلفت النظر أنه على مدى أكثر من نصف قرن من البحث المكثف، أسفرت الخلايا المستنبتة في المزارع عن أقل القليل من المعلومات المضللة، ومن دون تلك المعرفة المتراكمة، فمن المستبعد وجود الإمكانية الحالية لاستخدام الخلايا الجذعية في علاج الإنسان من الأساس.

الفصل الثاني

تركيب الخلايا

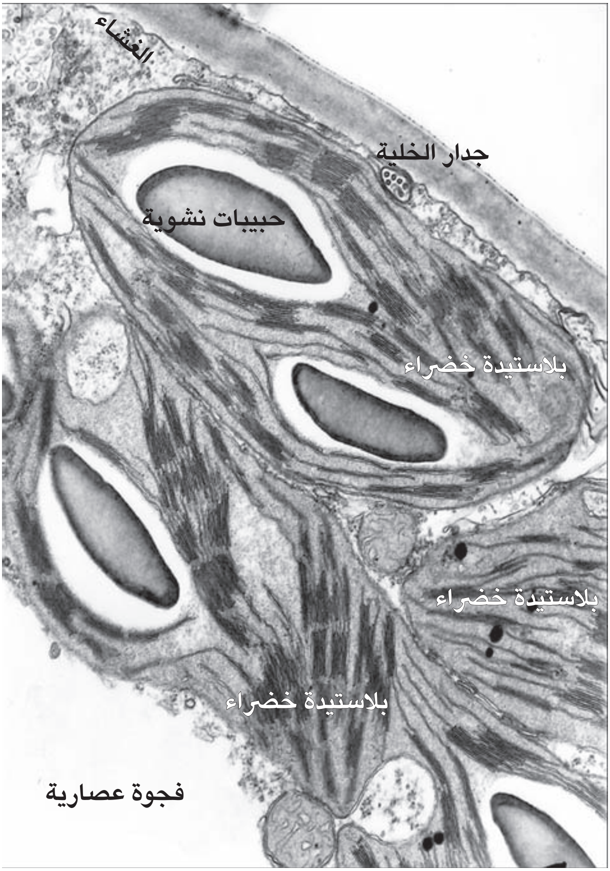
تشترك كل حقيقيات النواة في نفس التركيب الأساسي؛ فهي محاطة بغشاء وتمتلئ بالسيتوبلازم الذي يوجد بداخله مجموعة متنوعة من العضيات المحاطة بأغشية تؤدي مهامَّ معينة. من العضيات الكبرى النواةُ التي تحتوي على الحمض النووي «دي إن إيه». في حجم يبلغ نحو واحد على ألف من حجم الخليةِ حقيقيةِ النواة، نجد أن تركيب الخلية بدائية النواة بسيطٌ نسبيًّا بالمقارنة بها، على الرغم من أن البكتيريا لديها جوانب بنيوية وآلية شبيهة جدًّا بما هو موجود في حقيقيات النواة. فغشاء خلاياها يقوم على الطبقة المزدوجة الدهنية نفسها (التي سوف نناقشها فيما يلي)، وأيضًا تعمل آليتها الجزيئية ممثلةً في الريبوسومات التي تجمع البروتينات بالطريقة نفسها تقريبًا كما في حقيقيات النواة. غير أن للبكتيريا تراكيبَ خلويةً متخصصةً خاصةً بالحركة مثل السياط، وربما تكون لديها أغشية داخلية كما في حالة الفجوة الغازية التي تساعدها على الطَّفْو. لكن الحمض النووي «دي إن إيه» في أي خلية بكتيرية عبارة عن جزيء دائري مفرد، ولا يوجد حيز منفصل للنواة.

(١) غشاء الخلية

كل الخلايا محاطة بهيكل حدودي هو الغشاء البلازمي الذي يعمل كحاجز بينها وبين الخلايا الأخرى والبيئة الخارجية. وعلى الرغم من أن هذا الغشاء يحتوي على مكونات الخلية، فإن الكائناتِ وحيدةَ الخلية (بما فيها البكتيريا) عادةً ما تحتوي على مادة إضافية خارجها، وتتميز الخلايا النباتية بجدار خلوي قاسٍ من السيليلوز (شكل ٢-١). وقد أظهرت الأبحاث التي استمرت أكثر من قرن أن أغشية الخلايا عبارة عن مزيج

ديناميكي بالغ التعقيد من البروتينات والدهون. ومع أن الهيكل الأساسي للغشاء البلازمي رفيع جدًّا — سُمك جزيئين دهنيين فقط يكوِّنان طبقة مزدوجة دهنية — فهو قوي ومرن جدًّا، وهو نفَّاذ أيضًا كي يسمح بالتبادل المستمر للجزيئات بين الخلية وما يحيط بها. ويتحقق هذا من خلال الماء الذي يدخل ويخرج باستمرار وبطريقة مُحكَمة حاملًا جزيئات مثل الأكسجين (المطلوب كوقود) وطاردًا الفضلات مثل ثاني أكسيد الكربون. ويمكن للغشاء ابتلاع أي مادة خارجية كبيرة الحجم، وهي عملية تسمى بالبلعمة. ويُطلق على العملية المعاكسة «الإيماس»؛ أي قذف الخلية لمحتوياتها، وفيها تصل فجوة محاطة بغشاء من المادة المراد إخراجها من الخلية إلى السطح؛ حيث يلتحم الغشاءان ويفتحان للخارج، مُخرجيْنِ المحتوياتِ المراد إخراجُها دون الإخلال بسلامة الغشاء ككل. أما عن الطبيعة الديناميكية لغشاء الخلية، فمعناها أن الغشاء البلازمي بالكامل «يُقلَب» (أو يُستبدَل) كل ساعة.

أُجريت بعض التجارب الأوليَّة التي درست التفاعلات بين الدهون والماء لتفسير خصائص الأغشية قُرب نهاية القرن التاسع عشر، وذلك على طاولة مطبخ في ألمانيا على يد العالمة أجنيس بوكيلس. دَرست أجنيس سلوك الزيت المصبوب على الماء في طبق مسطح، محدِّدةً تأثير الشوائب على التوتر السطحي للسوائل. أَرسلت نتائجها إلى اللورد رايلي الذي أُعجب جدًّا بها، حتى إنه نشرها في المجلة العلمية «نيتشر» عام ١٨٩١. وفي عام ١٩٣٢، نال العالِم إرفينج لانجموير — الذي كان يعمل في نيويورك — جائزةَ نوبل لإثباته أن الدهون التي تنتشر على سطح الماء تُنتج طبقةً سمكُها جزيء واحد، وأن كل الجزيئات موجهةٌ بالطريقة نفسها. يَحدث هذا لأن أحد طرفي الجزيء الدهني ينجذب للماء (فهو مُحِب للماء)، في حين ينفر الطرف الآخر (فهو كارِه للماء). يأخذ كل جزيء دهني شكلَ مشبك الملابس الخشبي؛ حيث يكون جزؤُه العلويُّ هو الطرفَ المحب للماء، وذراعاه هما المنطقةَ الكارهةَ للماء. تطفو كلُّ المشابك على سطح الماء بحيث تكون رءوسها لأسفل وأذرعها لأعلى، مكوِّنةً طبقة أحادية. وفي عام ١٩٢٥، عَزَل إفيرت جورتر وجيمز جريندل أغشيةً من كرات الدم الحمراء، ووجدا أن الغشاء مكوَّنٌ من طبقة مزدوجة من الدهون؛ رءوس المشابك المُحبة للماء فيها في الخارج، والأذرع الكارهة للماء في الداخل. ولأن هناك ماءً داخل الخلية وخارجها، يتم الحفاظ على هذا الوضع؛ مما يحافظ على وجود السطحين الكارهين للماء معًا في الجزء الداخلي لطبقة الغشاء المزدوجة. شوهد هذا التنظيم مباشرة بعد عقود مع ظهور الميكروسكوبات الإلكترونية؛



شكل ٢-١: قطاع من خلية نباتية يوضح الفروق الأساسية بينها وبين الخلية الحيوانية: جدار خلوي خارج غشاء الخلية، وبلاستيدات خضراء بداخلها حبيبات نشوية، وفجوة عصارية كبيرة في مركز الخلية.

حيث أظهرت قطاعات رفيعة ذاتُ درجة تكبير عالية الأغشيةَ كخطين داكنين تفصل بينهما منطقة فاتحة (انظر الشكلين ٢-١ و٥-٢(ج)). في عام ١٩٣٥، أشار جيمز دانييلي وهيو دافسون أن هذه الطبقة الدهنية المزدوجة مغطاةٌ من الجانبين بطبقة

من البروتينات، وهو نموذج استمر قائمًا حتى عام ١٩٧٢، حين أشار سيمور سينجر وجارث نيكولسون إلى أن البروتينات يمكن أيضًا أن تمتد عبر الطبقات الدهنية وتَظهر من جانبي الغشاء. والبروتينات التي تحمل هذا التركيب تسمى البروتينات عبر الغشائية، ويمكن لبروتين واحد أن يخترق الطبقة الدهنية المزدوجة عدة مرات. وجدير بالذكر أن جزيئات الدهون في أي غشاء تكون كثيرةَ الحركة؛ فهي تتحرك باستمرار بعضُها خلف بعضٍ هي وبروتينات الغشاء؛ مما يؤدي إلى وصف هذا النموذج بالغشاء «الفسيفسائي السائل». كشف مايكل إديدين النقاب عن نشاط الدهون هذا بدقة عام ١٩٧٠، عندما وسم الدهون الغشائية لنوعين مختلفين من الخلايا بمواد كيميائية فلورية إما خضراء أو حمراء؛ وهو ما أسفر عن نسيج مرقط من اللونين الأحمر والأخضر من خلايا فردية زُرعت معًا في مزرعة خلايا مختلطة. ثم أضاف إديدين فيروسات إلى المزرعة؛ وهو ما أدى إلى اتحاد أغشية الخلايا المتجاورة بعضِها مع بعض، ومن ثم مزج الجزيئات الدهنية لأغشيتها، وفي خلال ساعة حلَّت محل الرقع الفلورية الحمراء والخضراء رقعةٌ برتقالية كاملة؛ مما يوضح امتزاج جزيئات الدهون الموسومة كلٌّ على حدة داخل الأغشية المتحدة.

أثناء هذه الحركة المنتظمة للجزيئات الدهنية، تطفو مجموعات من البروتينات الغشائية في حركة حرة داخل الطبقة المزدوجة الدهنية مثل الكتل الجليدية الطافية في البحار القطبية. في بعض الأحيان تتجمع بعض الجزيئات الدهنية لبضع ثوانٍ مكوِّنةً تجمعات غشائية متخصصة. لم تُكتشف تلك التجمعات الغشائية إلا مؤخرًا، ولا تزال وظيفتها غير مفهومة بالكامل، وإن كان يبدو أن لها دورًا في عمليات تبادُل الإشارات بين الخلايا. هناك حوالي ٥٠٠ نوع من الجزيئات الدهنية الغشائية المختلفة تحيط وترتبط بالبروتينات المختلفة التي يمكن أن تكون قنوات عبر الغشاء وتتحكم في التدفق المستمر للجزيئات عبره. وتمكِّن تلك القنوات الخلايا الحيوانية من الحفاظ على التركيز الداخلي للصوديوم الذي يساوي واحدًا على عشرين من التركيز الخارجي. وهذا يتطلب ضخًّا مستمرًّا للتخلص من الصوديوم، الذي لولا ذلك لرفع الضغط الأسموزي في الخلية، الأمر الذي سيؤدي بدوره إلى سحب ماء للداخل؛ مما يؤدي إلى احتمال انفجار الخلية. في الوقت نفسه، يتم الحفاظ على البوتاسيوم داخل الخلية بتركيزٍ أعلى بكثير من مستويات التركيز الخارجية، وتؤدي عملية الضخ الغشائية نفسها إلى إدخال البوتاسيوم بنفس معدل إخراج الصوديوم، وهي عملية تستهلك نحو ثلث الطاقة الإجمالية للخلية.

تعمل جزيئات البروتينات الموجودة على سطح الغشاء أيضًا عملَ المستقبِلات لإرسال إشارات إلى الجزيئات خارج الخلية. تُمرَّر تلك الرسائل عبر سلسلة من البروتينات داخل

الخلية إلى النواة لتنشيط الجينات، إذا كان هذا مطلوبًا؛ وذلك استجابةً للظروف المتغيرة، تتفاعل الهرمونات مثل الأنسولين تفاعلًا مباشرًا مع الغشاء؛ مما يسمح بمرور السكر إلى الخلية. إن كل ما يمر إلى داخل الخلية؛ إما أن يؤثر في نشاط الغشاء بما يحتوي عليه من ٥٠٠ نوع من الجزيئات الدهنية ونحو ١٠٠٠٠ نوع من البروتينات الغشائية، أو يتأثر به. «تشعر» الخلايا بما يحيط بها من خلال زوائد دقيقة تسمى الزغيبات (انظر الشكل ١-٣(أ)–(ج)). في بعض الخلايا الطلائية، كتلك المسئولة عن امتصاص المواد الغذائية من الأمعاء، يتخذ الغشاء شكل حافة فرشاة؛ حيث تعمل الزغيبات المتراصة بإحكام بعضُها بجوار بعض على زيادة مساحة السطح ٣٠ مرة (انظر الشكل ٥-٢ في الفصل الخامس). ومع أنه من المستحيل ترتيب الأجزاء المختلفة من الخلية حسب أهمية كلٍّ منها بسبب الاعتماد المتبادَل فيما بينها، فإنه من دون الأغشية، لن تكون هناك حياة مستقلة للخلايا.

(٢) الأغشية داخل الخلايا

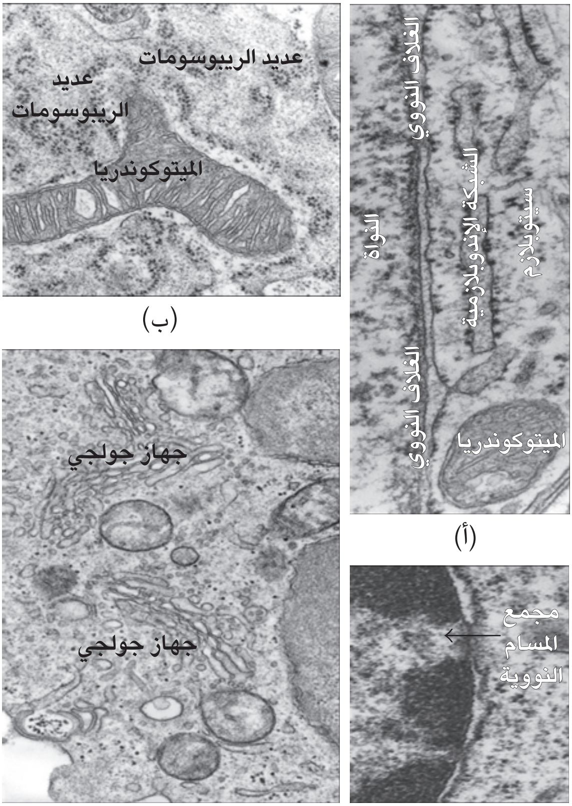
الأغشية مهمة للغاية أيضًا داخل الخلايا لسببين؛ الأول: لتوفير الأسطح التي يمكن أن تَحدث عليها التفاعلات الكيميائية، والثاني: لتوفير مناطق منفصلة داخل الخلية؛ مما يسمح بحدوث التفاعلات الكيميائية التي لولا ذلك لتداخل بعضها مع بعض. في البكتيريا، يحدد السطح الداخلي للغشاء البلازمي موضع كل شيء داخل الخلية، ويوفر نقاط اتصال لمحتويات الخلية التي يجب أن تكون في مواضع معينة. باستخدام تشبيه الخلية بالمصنع، يمكن القول إن الأغشية الداخلية توفر طاولات العمل والأرضيات والأسقف والجدران لمختلف أجزاء الخلية، في حين تمثِّل النواة المكتب الذي تُخزَّن فيه المعلومات. في الخلايا الصغيرة، مثل البكتيريا التي عادةً ما تكون عصوية الشكل، يوفِّر الجزء الداخلي من الغشاء البلازمي مساحةَ سطحٍ كبيرةً بالنسبة للجزء الداخلي للخلية، بحيث يمكن لأي شيء يحتاج موضعًا ثابتًا أن «يَعْلَق» في الداخل؛ ولذلك، يكون للبكتيريا وغيرها من بدائيات النواة بشكل عام غشاءٌ داخلي صغير، أو لا يكون لديها غشاء داخلي على الإطلاق. كما ذكرنا من قبل، فإن الحجم الداخلي لحقيقيات النواة يساوي الحجم الداخلي للبكتيريا ألف مرة؛ لأن حقيقيات النواة تتطلب نظامَ أغشيةٍ داخليةٍ كبيرًا يساوي مساحة الغشاء البلازمي نفسه بنحو مائة مرة. وهذا الفصل الداخلي للأنشطة الكيميائية الحيوية مهم؛ لأن هناك المئات من التفاعلات الكيميائية التي يمكن أن تتداخل

بعضها مع بعض على نحو خطير. وتتغلب بدائيات النواة التي لا تحتوي على أغشية داخلية (وحقيقيات النواة إلى حدٍّ ما) على هذه المشكلة من خلال تجميع مجموعات من الإنزيمات المحددة في تجمعات متعددة البروتينات تعمل ككيانات حرة داخل الخلية. بالإضافة إلى ذلك، تحصر حقيقيات النواة عمليات أيضية مختلفة داخل أقسام محاطة بأغشية. ومنظومة الأغشية الداخلية الكبيرة في حقيقيات النواة هي الشبكة الإندوبلازمية التي تمتد عبر الخلية بالكامل. وهذا الجزء من الخلية يسمى السيتوبلازم (وهو كل شيء داخل غشاء الخلية باستثناء النواة؛ انظر الشكل ٢-٢(أ)، (ب))، وكل شيء فيه محاط بعصارة خلوية (السيتوسول)؛ وهي مزيج مركب من المواد المذابة في الماء تشبه «حساءً جزيئيًّا» مكدسًا بالمواد المختلفة.

(٣) العُضَيَّات

اثنتان من العضيات في السيتوبلازم — الميتوكوندريات والبلاستيدات الخضراء (في النباتات) — لهما غشاءان مزدوجان لا فرديان. وهذا في الأغلب أحد الآثار المتبقية عندما كانت هاتان العضيتان تكوينات حرة في بداية تطور الخلية. وعندما دُمجتا في خلية أكبر أصبح غشاؤها محاطًا بغشاء خلية عائلهما. تحتوي الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء على الحمض النووي «دي إن إيه»، وهذا دليل آخر على أنهما كانتا تكوينات حرة فيما سبق. وهناك نظريتان حول الكيفية التي أصبحت بها البلاستيدات الخضراء والميتوكوندريا جزءًا من حقيقيات النواة: فربما «غَزَت» هاتان العضيتان الخلية حقيقيةَ النواة أو ابتلعتهما خليةٌ أكبر، مكوِّنة علاقة يتبادل فيها الطرفان المنفعة. وَفَّرَتْ الخلية حقيقية النواة بيئة «آمنة» أنتجت فيها الميتوكوندريا طاقة يمكن للخلية العائلة استخدامها، في حين أنتجت البلاستيدات الخضراء (في الخلايا النباتية) الجلوكوز من خلال عملية التمثيل الضوئي. في الميتوكوندريا، تُنتَج الطاقة من خلال الجلوكوز بواسطة عملية تسمى الفسفرة التأكسدية، تحدث على سطح الأغشية الداخلية المسماة الأعراف (شكل ٢-٢(ب)). في البلاستيدات الخضراء، يتم إنتاج الجلوكوز من خلال إنزيمات خاصة بعملية التمثيل الضوئي في مجموعات الأغشية التي تسمى الثايلاكويدات (شكل ٢-١).

لدى كل العضيات الأخرى المحاطة بغشاءٍ (المعروفةِ مجتمعةً بالفجوات العصارية أو الحويصلات) غشاءٌ واحد مزدوج الطبقة. وتحتوي الخلية العادية على نحو ١٠٠٠



شكل ٢-٢: التراكيب والأغشية الداخلية للخلية. (أ) الغلاف النووي الذي يفصل النواة عن السيتوبلازم، والذي يحتوي على العضيات الأخرى بما فيها الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية. (ب) ميتوكوندريا محاطة بعديد الريبوسومات الحلزوني المتعلق بسطح الشبكة الإندوبلازمية. (جـ) مجمع المسام النووية، والسهم يحدد اتجاه القناة. (د) أجهزة جولجي مكوَّنة من مجموعة من الأغشية.

من هذه الحويصلات، وعلى عدد مماثل من الميتوكوندريا. تحتوي الحويصلات الإفرازية على رُسُل كيميائية مثل الهرمونات التي تُفرَز من الخلية. وتحتوي الإندوسومات

والليسوسومات والبيروكسيسومات (انظر الشكل ١-٢) كلُّها على أمزجةٍ مختلفة من الإنزيمات، وهي البروتينات التي تحفز التفاعلات الكيميائية. ويمكن تشبيه الليسوسومات بمَعِدَة الخلية؛ إذ تحتوي على الإنزيمات المحلِّلة التي تُحلِّل المادة الحيوية إلى مكوناتها لتوفير الغذاء للخلية. ويمكن لليسوسومات أيضًا أن تتَّحد مع الفجوات أو الخلايا البلعمية التي تحتوي على المادة المبتلعة مثل البكتيريا؛ مما يؤدي إلى القضاء على الكائنات الدخيلة وهضمها. وقد اكتشف العالِم البلجيكي كريستيان دو دوف الليسوسومات، وهو اكتشاف نال عنه جائزة نوبل عام ١٩٧٤. واكتشف أيضًا البيروكسيسومات التي تتضاعف بالانقسام مثل الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء، غير أنها لا تحتوي على «دي إن إيه». وتشارك البيروكسيسومات في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية، وتحتوي على ٥٠ إنزيمًا مختلفًا على الأقل. وهي مهمة في تحليل (أكسدة) مواد مثل الدهون، موفِّرةً مصدرًا كبيرًا من الطاقة الأيضية في الخلايا النباتية والحيوانية وخلايا الخميرة؛ ولأن أحد نواتج عملية الأكسدة هو فوق أكسيد الهيدروجين الذي يشكل ضررًا على الخلية، تحتوي البيروكسيسومات أيضًا على إنزيم يسمى الكاتاليز، وهو يحلِّل فوق أكسيد الهيدروجين إلى ماء. البيروكسيسومات أيضًا مواضع لتخليق إنزيمات عديدة، الموجود منها في الخلايا الكبدية مسئول عن إنتاج الصفراء. وكما هو الحال مع معظم العضيات الفردية، يترتب على الطفرات التي تحدث في تكوين البيروكسيسومات نتائج بالغة الخطورة، وأيُّ خلل حادٍّ عادةً ما يؤدي إلى بويضة مخصَّبة عاجزة عن إتمام عمليات الانقسام.

يتم إنتاج البروتينات الخاصة بمحتويات الفجوات العصارية المختلفة؛ مثل الليسوسومات والبيروكسيسومات في أغشية الشبكة الإندوبلازمية. وقد اكتُشِفَت الشبكة الإندوبلازمية مِنْ قِبَلِ ثلاثةٍ من العلماء الرُّوَّاد الذين اكتشفوا الميكروسكوب الإلكتروني — كيث بورتر وجورج بالاد من نيويورك، وفريتيوف شوستراند من السويد — في أوائل خمسينيات القرن العشرين. يسمح الميكروسكوب الإلكتروني بالتكبير ألف مرة مقارنةً بالميكروسكوب الضوئي التقليدي، لكنه يفرض صعوبات في إعداد العينات؛ حيث إن الشعاع الإلكتروني لا يمكن أن يمرَّ إلا من خلال مقاطع رفيعة جدًّا. ومن أجل التغلب على صعوبات إعداد العينات للميكروسكوب الإلكتروني، بدأ بورتر وزملاؤه فحْص تركيب الخلية بطريقة لم تخطر على بال أحد من قبل. ففي وقت واحد شوهدت الكتل غير المحدَّدة الشكل وغير المنتظمة في الميكروسكوب الضوئي في صورة عضيات

متمايزة واضحة مثل الميتوكوندريا (الشكل ٢-٢(ب)). وحسبما ورد على لسان دون فاوسيت، أحد زملاء بورتر وبالاد: «من وجهة نظر علماء دراسة أشكال الكائنات الحية، يحمل العَقْد الذي امتد بين عامي ١٩٥٠ و١٩٦٠ نفسَ التطلع والإثارة اللذين يصاحبان استكشاف قارة جديدة.» ولا تزال صور فاوسيت التوضيحية لفوق البنية الحيوية للأنسجة البشرية من الأعمال الكلاسيكية حتى هذا اليوم.

(٤) توفير الطاقة اللازمة للخلية

تم عزل الميتوكوندريا عزلًا كيميائيًّا حيويًّا وتحليلُها لأول مرة على يد ألفريد لينينجر عام ١٩٤٩؛ مما أكد وجود الإنزيمات المطلوبة لإنتاج الطاقة من خلال عملية الفسفرة التأكسدية، وهي عملية ذات كفاءة عالية تتأكسد فيها المواد الغذائية لإنتاج ثلاثي فوسفات الأدينوسين. تُخزَّن الطاقة اللازمة للعمل وتكوين البروتينات وتحريك مكونات الخلايا في جزيء من ثلاثي فوسفات الأدينوسين. أما الطاقة في ثلاثي فوسفات الأدينوسين فتُخزَّن في روابط فوسفات «عالية الطاقة». لتوضيح إحدى العمليات الكيميائية الحيوية بإيجاز نقول: إن هذه الطاقة تأتي من تحرر الإلكترونات في دورة حمض الستريك داخل حيز الغشاء الخاص بالميتوكوندريا، فينتج عن ذلك سنتاز ثلاثي فوسفات الأدينوسين، وهو إنزيم يكوِّن بعد ذلك ثلاثي فوسفات الأدينوسين. تنطلق الطاقة من ثلاثي فوسفات الأدينوسين عند تمييه روابط الفوسفات (وهي عملية ينقسم فيها الجزيء إلى جزأين بإضافة جزيء ماء). ومع انطلاق الطاقة يتحول ثلاثي فوسفات الأدينوسين إلى ثنائي فوسفات الأدينوسين، الذي يعاد تحويله ثانيةً إلى ثلاثي فوسفات الأدينوسين، مخزِّنًا الطاقة مرة أخرى، ومستعدًّا للعمليات التالية.

بعد ثلاثة أعوام فقط من وصف الخصائص الكيميائية الحيوية للميتوكوندريا على يد لينينجر، أظهرت صور الميكروسكوب الإلكتروني التي التقطها بالاد تركيبَ غشاء الميتوكوندريا المذهل (الشكل ٢-٢(ب)). يعكس ترتيب هذه الاكتشافات اتجاهًا عامًّا بأن الدراسات الكيميائية الحيوية قد أسفرت في أغلب الأحيان عن معلومات مهمة حول العديد من أجزاء الخلية قبل تصويرها فِعليًّا باستخدام الميكروسكوب الإلكتروني، على الرغم من أنَّ مختص الميكروسكوبات يرى أنه لا شيء يضاهي رؤية مكونات الخلية باستخدام الميكروسكوب. فيمكن توضيح المناهج المختلفة لكلٍّ من عالم الكيمياء الحيوية وعالم الأحياء كما يلي: افترِضْ أن كليهما لم يَرَ من قبلُ ساعةَ يدٍ، وأنه قُدِّمت إليهما

واحدة بغرض فحصها. بعد بضعة أيام، سيذكر عالم الكيمياء الحيوية أن الساعة تم تحليلها عن طريق فصل مكوناتها الأساسية. وسيُظهر هذا التحليل أن الساعة مكوَّنة من نسب مختلفة من النحاس، والنحاس الأصفر، والصلب، والبرونز، وربما بضع ماسات. أما عالم الأحياء فسيعيد الساعة على حالتها؛ لأنه لن يفعل شيئًا سوى إزالة الجزء الخلفي قائلًا: إنه يبدو أنها تتضمن نابضًا يحرك مجموعة من التروس المتداخلة التي تُحرِّك ذراعين في الجزء الأمامي من الساعة، يبدو أنهما تدوران بسرعة منتظمة. مع بساطة هذه المقارنة، فإنها تعطيك فكرة عن الاختلافات بين المنهج القائم على التحليل الذي يتبعه عالم الكيمياء الحيوية، والمنهج القائم على الملاحظة الذي يتبعه عالم الأحياء. لحسن الحظ أتى الجمع بين المنهجين بثمار مفيدة بالفعل في علم الأحياء الخلوي.

(٥) إنتاج البروتينات

إذا عدنا إلى الشبكة الإندوبلازمية، فسنجد أن معظم أغشية الشبكة الإندوبلازمية مغطاة بالريبوسومات (الشكل ٢-٢(أ))، وتعرف بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة، في حين أن باقي الأغشية غير مغطاة بالريبوسومات (الشبكة الإندوبلازمية الملساء). ووظيفة الريبوسومات هي تكوين (تخليق) بروتينات من الأحماض الأمينية، والاحتفاظ بتلك الأحماض وتجميعها معًا لتكوين الببتيدات ثم عديدات الببتيد والبروتينات الكاملة. تشترك إحدى سلاسل جزيئات الحمض النووي «آر إن إيه» في تكوين البروتينات. فداخل النواة، يجري أولًا نسخ تسلسل قواعد النيوكليوتيدات المكونة لشفرة بروتين معين من قالب الحمض النووي «دي إن إيه» في عملية تسمى النسخ؛ مما يؤدي إلى إنتاج جزيء جديد من الحمض النووي «آر إن إيه» الرسول. يمر «آر إن إيه» الرسول خارج النواة، ويخضع في أثناء ذلك لعملية تعديل (تسمى التضفير). ما إن يصل «آر إن إيه» الرسول إلى السيتوبلازم، حتى تتحد معه الريبوسومات؛ حيث يعمل بعدها كقالب للربط بين الأحماض الأمينية في البروتينات، في عملية تسمى الترجمة. تُنقل الأحماض الأمينية إلى الريبوسوم بواسطة جزيئات «آر إن إيه» قصيرة تعرف باسم «آر إن إيه» الناقل. تدخل البروتينات المتكونة على الشبكة الإندوبلازمية الحيز (التجويف) بين أغشية الشبكة الإندوبلازمية (الشكل ٢-٢(ب))؛ حيث تُطوَى في عملية أخيرة قبل تمريرها لمواقع أخرى مثل أجهزة جولجي (الشكل ٢-٢(د)). وجهاز جولجي هو تجمع من الحويصلات الغشائية المنبسطة؛ حيث تُجمَّع البروتينات الجديدة في فجوات عصارية لتوزيعها عبر

الخلية، وقد تدخل السكريات أيضًا في هذه العملية المعروفة باسم الارتباط بالجليكوزيل. تخضع البروتينات المخلَّقة حديثًا لمراقبة جودة صارمة، وإن حدث أن وُجد بها عيب من أي نوع، فإنها تُوسَم بواسطة جزيئات اليوبيكيتين كي تتعرض للانحلال السريع. يترتب على الخلل في طي البروتينات عواقب وخيمة؛ إذ يؤدي إلى اضطرابات مثل مرض التليف الكيسي ومرض السكر. ربما تقل فاعلية آليات التحكم في جودة البروتينات مع التقدم في السن؛ مما يؤدي إلى الإصابة بمرض ألزهايمر وغيرها من أمراض الانحلال العصبي المرتبطة بتقدم العمر.

ما إن تُخلَّق البروتينات الجديدة وتُطوَى حتى تصبح بحاجة إلى الوصول لوجهتها الأخيرة داخل الخلية بين مليارات جزيئات البروتينات الأخرى التي تُخلَّق وتتحلل على نحو دائم. وقد تحتاج بعض البروتينات إلى أن تمرَّ عبر حاجز غشائي واحد أو حاجزين قبل الوصول إلى المكان الذي ستؤدي فيه وظيفتَها. وفي عام ١٩٧١، اقترح كلٌّ من جونتر بلوبيل وديفيد ساباتيني، من معهد روكفلر في نيويورك، «فرضية إشارة» تُعطَى فيها البروتينات بطاقة عنوان أو كودًا بريديًّا لضمان انتهائها في أماكنها الصحيحة. تأخذ هذه العملية شكْل تسلسلات قصيرة من الأحماض الأمينية التي تُعرف بالإشارات التخليقية، والتي ترتبط بعد ذلك بمستقبِلات البروتينات؛ كي تسمح لها بالمرور عبر الحواجز الغشائية للوصول إلى أماكنها الصحيحة. في عام ١٩٩٩، نال جونتر بلوبيل جائزة نوبل عن هذا العمل الذي فسَّر الآليات الجزيئية وراء الإصابة بالعديد من الأمراض. فالإصابة بالتليُّف الكيسي والداء الأوكسالي الأوَّلي (مرض يسبِّب تكوُّن حصوات الكلى في سن مبكرة) تُعزَى إلى بروتينات عَجَزَت عن الوصول إلى أماكنها الصحيحة. وقد تبرع بلوبيل بالقيمة المالية لجائزة نوبل، البالغة مليون دولار، لإعادة إعمار مدينة درسدن الألمانية — مسقط رأسه — بعد ما ألحقته الحرب بها من دمار.

(٦) إنتاج الدهون

إضافةً إلى دور الشبكة الإندوبلازمية في تخليق البروتين، فإنها عضية متعددة الوظائف تُرسل وتَستقبل الإشارات، وتعمل كمخزَن خلوي للكالسيوم، وهي مسئولة أيضًا عن تخليق الليبيدات. ففي الخلايا الفردية تُنتَج الدهون على سطح الشبكة الإندوبلازمية في صورة قطرات فردية صغيرة (عملية تكوُّن الدهون). ومع أن الدهون التي نعرفها، التي توجد حول حواف شرائح اللحم وعادةً حول محيط الخصر، تبدو ككتل متجانسة

صلبة؛ فهي توجد في شكل قطرات دهنية محاطة بغشاء داخل خلايا فردية تسمى الخلايا الشحمية (انظر شكل ١-٣(د)). وفي ظل التناول الدائم للمواد الغذائية، ستُراكِم الخلايا الشحمية الْمَزيَ من القطرات الدهنية التي تتحدُّ مع جيرانها فتصبح أكبر حجمًا، ممثِّلةً النسبة الأكبر من حجم الخلية الذي يمكن أن يزيد ١٠٠ مرة عن حجمها «الطبيعي». وهكذا تكُون السمنة خللًا في توازن الطاقة الذي يَنتج عن التراكم المستمر للقطرات الدهنية داخل الخلايا الشحمية. عند هذه النقطة ربما نأسف على كفاءة الشبكة الإندوبلازمية، فإلى جانب تخزين الدهون نجد أنها تعمل أيضًا على تخليق إنزيمات على الشبكة الإندوبلازمية الملساء؛ بهدف تكسير الدهون من خلال عملية تسمى التحلل المائي للدهون داخل الخلايا. ومن ثم فإن أحد العوامل الرئيسية في وزن الجسم هو التوازن بين تخليق وتكسير الدهون داخل الشبكة الإندوبلازمية. وبالنظر إلى آثار زيادة الوزن على الصحة، فمن العجيب أن نجد أن الدهون على المستوى الخلوي لم تحْظَ إلا باهتمام قليل نسبيًّا؛ إذ لم يفكر أحد في القطرات الدهنية إلا باعتبارها مجرد مستودعاتِ تخزينٍ بسيطة. مع ذلك تُوضح الدراسات الحديثة أن هذه القطرات هي عضيات بارزة، وأنها ليست مجرد «كتل من الدهون» بأي حال. إن كل حقيقيات النواة لديها القدرة على تكوين الدهون التي تُنتج كل الزيوت والشحوم المتكونة طبيعيًّا؛ من زيت بذور اللفت والزيتون في الخلايا النباتية، إلى دهون الحليب واللانولين ودهون الخنزير في الخلايا الحيوانية. تتركز الجزيئات الدهنية على سطح الشبكة الإندوبلازمية، ثم تنضغط مكوِّنة قطرة (تكون محاطة خصوصًا بغشاء دهني وحيد الطبقة)، وتظل ملاصقة للشبكة الإندوبلازمية؛ حيث توجد الإنزيمات التي تحفِّز تَكَوُّن الدهون. ترتبط الميتوكوندريا ارتباطًا وثيقًا بأماكن تخليق الليبيدات؛ إذ توفِّر الطاقة اللازمة لتكوين الدهون. وترتبط الميتوكوندريا فعليًّا بسطح الشبكة الإندوبلازمية بواسطة مجموعة من البروتينات الغشائية. ومع تراكم المزيد من الدهون تتحدُّ القطرات الفردية مع القطرات المجاورة؛ مما يؤدي إلى اندماج الأغشية المنفصلة، يليه إنتاج قطرات أكبر (الشكل ١-٣(د)). وأثناء تكسير الدهون ينعكس اتجاه تلك العملية، فتنقسم القطرات الكبيرة إلى قطرات أصغر، وتحلِّل الإنزيماتُ الخاصة بالشبكة الإندوبلازمية الملساء الجزيئاتِ الدهنيةَ التي تبرز من الغشاء، ومن ثم يحدث تقليل لحجم القطرة من الخارج للداخل.

يمكن أن يحدث أيضًا ترسب الدهون داخل الخلايا الموجودة في بطانة الأوعية الدموية، بخاصةٍ تلك المكوِّنة لجدران الشرايين الأساسية. يؤدي تراكم الدهون إلى تكوُّن

لويحات دهنية تسبب الإصابة بتصلب الشرايين الذي يحد من تدفق الدم، ومن الممكن أن يؤدي إلى الإصابة بأزمات قلبية وسكتات دماغية. وفي مواضع أخرى يمكن أن يؤدي منعُ تدفق الدم أيضًا إلى الإصابة بفشل كلوي أو غرغرينا. زيادة تراكم الدهون عامل رئيسي أيضًا في الإصابة بمرض السكر من النوع الثاني ومرض الكبد الدهني. والتناول المفرط للكحوليات يمكن أن يُحدث تغييرات في طريقة تحليل وتخزين الكبد للدهون؛ مما يؤدي إلى الإصابة بحالات أشد خطورة؛ مثل تليف الكبد. لحسن الحظ ما زال بالإمكان تحلل القطرات الدهنية في الخلية، ومن ثم يمكن تحسن الحالة مع تقليل تناول الكحول. إنَّ كلَّ المخاطر تنقلنا لسؤال منطقي هو: ألم يكن من الأفضل ألا تحتوي أجسامنا على خلايا دهنية من الأساس؟ والرد أنها تعمل استجابةً للضغوط التطورية، وهو ما يسمح بتخزين الطعام الذي ربما ساعدنا في البقاء على قيد الحياة في فترات نقص الطعام، ويسمح كذلك للعديد من الثدييات الأخرى بالبقاء على قيد الحياة ومواجهة مواسم الشتاء القارسة من خلال البيات الشتوي.

(١-٦) الخلايا الدهنية البنية

هناك نوع آخر من الخلايا الدهنية تسمى الخلايا الدهنية البنية، وفيها تتحلل الدهون لتوليد الحرارة. في البشر تحتوي أجسام الأطفال الرضع على أكثر الخلايا الدهنية البنية التي عادةً ما تتركز في مناطق الكتفين. وقد كان يُعتقد أن تلك الخلايا تُفقَد في مرحلة البلوغ في معظم البشر، أما في الثدييات الصغيرة مثل الجرذان والفئران؛ حيث يكون فقد الحرارة أكبر (بسبب زيادة نسبة مساحة السطح إلى الحجم)، فإنها تبقى طوال الحياة. ويُظهر الإفراط في تغذية الفئران والجرذان أن باستطاعتها التخلص من الطعام الزائد في صورة حرارة. وعلى الرغم من أن حيوانات البيات الشتوي تتراكم فيها كتل هائلة من الدهون البيضاء، حتى تحافظ على حياتها عدة أشهر دون طعام، فهي تستخدم خلاياها الدهنية البنية فقط عندما تخرج من بياتها حتى ترفع درجة حرارة أجسادها. وعندما أصبحت تقنية «التصوير المقطعي بالانبعاث البوزيتروني» هي تقنية التصوير الطبية القياسية منذ بضع سنوات، أظهر بعض المرضى (الذين كانوا يرتدون أردية المستشفيات فقط ومن ثم كانوا يشعرون بالبرد) بقعًا غريبة ذات نشاط أيضي عالٍ حول الكتفين والظهر، اختفت عندما شعر المرضى بالدفء. كانت تلك البقعُ ترسباتٍ للدهون البنية نشطت بفعل البرد. الواقع أن البالغين يحتفظون بالدهون البنية، وبعض

الأفراد لديهم مخزون منها أكبر بكثير من الآخرين. من الأسباب المرجحة وراء قدرة بعض الأفراد على تناول ما يريدون دون أن يزدادوا وزنًا، هو أن لديهم خلايا دهنية بنية أكثر. نظريًّا، إذا استطعنا تحويل خلايانا الدهنية البيضاء إلى خلايا دهنية بنية، سيتسنى لنا تناول ما نشاء وسينتهي بنا الحال بالشعور بمزيد من الحرارة دون اكتساب المزيد من الوزن. تختلف الخلايا الدهنية البنية عن البيضاء بسبب احتوائها على ميتوكوندريا أكثر، والحديد الذي تحتوي عليه الميتوكوندريا هو ما يُكسبها اللون البني. وعملية الأيض العادية التي تحدث داخل الميتوكوندريا، والتي تُنتِج الطاقة مخزَّنة في شكلِ ثلاثي فوسفات الأدينوسين، تتغير بحيث تولِّد الحرارة من خلال عملية تسمى تسرُّب البروتونات، تقوم بها بروتينات غير مقترنة تسمى مولدات الحرارة. وقد وُجد أن العمال الذين يتعرضون للبرودة الدائمة، مثل الغواصين في أعماق البحار، تتراكم لديهم كميات من ترسبات الدهون البنية أعلى بكثير من المعدلات الطبيعية؛ مما يشير إلى إمكانية إعادة إنتاج الدهون البنية في أجسام البالغين. لو استطعنا تحويل الخلايا الدهنية البيضاء إلى خلايا بنية (مثلما حدث في زراعة الأنسجة)، فسوف نحظى بأداة فعالة لمواجهة السِّمْنة؛ لأن الدهون الزائدة ستتعرض لعملية «حرق» بالمعنى الحرفي.

(٦-٢) تعديل إنتاج الدهون

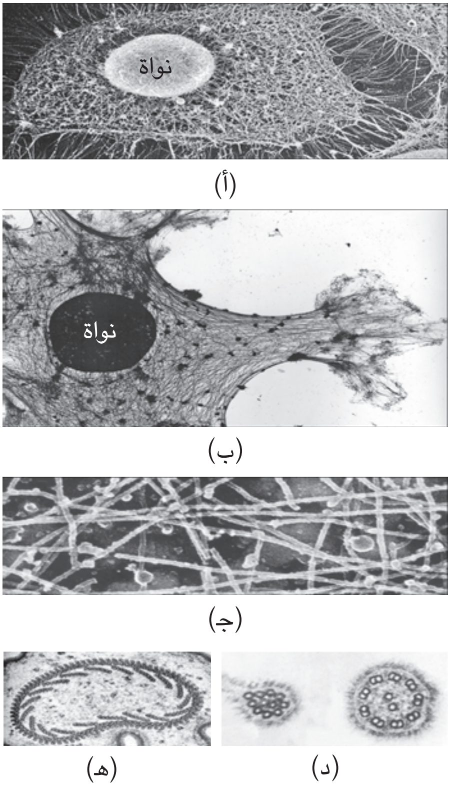
في الخلايا النباتية، يترتب على التعديل الوراثي لآلية تكوين القطرات الدهنية نتائج مدهشة في حالة محاصيل البذور. فالكيمياء الحيوية لإنتاج الزيوت في الخلايا النباتية تتبع مسارات مشابهة لإنتاج الدهون في الخلايا الحيوانية، وقد حدث بالفعل تعديل وراثي لمجموعة من الإنزيمات (ناقلات ثنائي الجليسرول التي تحفز إنتاج الدهون الثلاثية) حتى تضاعِف تقريبًا إنتاج الزيوت وحمض الزيتيك في الذرَّة.

(٧) الهيكل الخلوي

إن كلمة «هيكل» تستدعي في الذهن بقايا عظام شخص مات منذ فترة طويلة. إنَّ طول فترة بقاء العظام يرجع إلى ترسُّب مواد معدنية مثل فوسفات الكالسيوم في مصفوفة العظام بواسطة خلايا تسمى الخلايا البانية للعظام؛ مما يؤدي إلى صلابة العظام. في أثناء حياة الإنسان ترتبط عظام هيكل الإنسان معًا من خلال أوتار وأربطةٍ تربطها

بعضها ببعض بمرونة وكأنها نظام من الروافع، بحيث تكون مستعدة لإنتاج الحركة المدفوعة بانقباض العضلات. وهناك هياكل ذات وظائف مشابهة داخل الخلايا؛ حيث تلعب الأنيبيبات الدقيقة دور الروافع، بينما النشاط «العضلي» توفره خيوط الأكتين الدقيقة، إلى جانب الميوسين، التي ينزلق بعضها فوق بعض لتوفير الانقباض تمامًا كما يحدث في العضلة نفسها. لكن على عكس الدوام والصلابة النسبية لهيكلنا العظمي العضلي، فإن السمة الأساسية للهيكل الخلوي هي الديناميكية والمرونة؛ حيث يمكن بناء (بلمرة) المكونات من الوحدات البنائية بسرعة ملحوظة، ويمكن هدمها بالسرعة نفسها عن طريق تحللها (إزالة البلمرة). إن الفكرة التقليدية عن كون الخلية بالونًا مملوءًا بمادة هلامية هي فكرة أبعد ما تكون عن الصواب؛ فشكل الخلية يتم التحكم فيه من الداخل، وتُغيره إشارات تُستقبل من البيئة الخارجية، ويتميز بالقدرة على الاستجابة السريعة. تُغير الخلايا باستمرار من شكلها، وتُغير مكانها نسبة إلى الخلايا المجاورة، أو تتحرك عبر الأنسجة الصلبة، أو تقطع رحلات طويلة في الجسم عن طريق الدخول والخروج من مجرى الدم. أَضِفْ إلى ذلك إعادة تنظيم الهيكل الخلوي بأكمله، وهو ما يلزم لفصل الكروموسومات عند الانقسام (كما سنوضح في الفصل الرابع)، وعندها تصبح الطبيعة الديناميكية للهيكل الخلوي هي السمة الأساسية له.

الهيكل الخلوي المنظم سمة مقصورة على حقيقيات النواة، على الرغم من وجود بروتينات مماثلة في شكل بدائي في بعض أنواع البكتيريا. فيمكن تعريف الهيكل الخلوي لحقيقيات النواة على أنه شبكة من ثلاثة أنواع من البروتينات الكبيرة: الأنيبيبات الدقيقة (مكونة من بروتين أصغر هو التيوبولين)، والخيوط الوسطية (وهي مجموعة من البروتينات الليفية ذات الخصائص المشابهة)، والخيوط الدقيقة (المكونة من بروتين أصغر هو الأكتين) (شكل ٢-٣(أ) و(ب)). كل بروتين من هذه البروتينات لديه العديد من البروتينات المرتبطة به لمساعدته في أداء دوره في كل جانب تقريبًا من الأداء الخلوي. وعلى الرغم من أن كل عنصر من عناصر الهيكل الخلوي يمثل أجزاءً معينة في الأداء الخلوي المطلوب لتغيير الشكل والحركة، فإن أفضل طريقة للتفكير في الهيكل الخلوي هي اعتباره نظامًا متكاملًا يتضمن كل المكونات معًا. وإلى جانب مسئولية الهيكل الخلوي عن جميع استجابات الخلية، فإنه يؤدي دورًا محوريًّا في تحريك المكونات داخل الخلايا؛ حيث تتفاعل الأنيبيبات الدقيقة مع بروتينات الحركة مثل الداينين، موفرةً «خطوط نقل» لحركة الحمولة الخاصة بالفجوات العصارية أو العضيات عبر الخلية.



شكل ٢-٣: مكونات الهيكل الخلوي: (أ)، (ب) شبكة الألياف المكونة للهيكل الخلوي لخلايا كاملة، وتظهر بعد إزالة العضيات السيتوبلازمية وترْك النواة المركزية فقط. (جـ) أنيبيبات دقيقة مجمَّعة في أنبوب اختبار. (د) مقطع من أحد السياط، يوضح ترتيب ٩ + ٢ الخاص بالخيط المحوري. (هـ) مقطع من أحد مجسات المصيصيات، وهو يوضح مصفوفات الأنيبيبات الدقيقة التي تحيط بقناة الطعام.

ثمة خلاف حول ما إذا كانت البروتينات الليفية تنتشر داخل النواة لتكوين هيكل مكافئ للهيكل الخلوي أم لا. ولأن الهيكل الخلوي مهمٌّ قطعًا لتنظيم السيتوبلازم، فمن الغريب أن تكون هناك مثل هذه المعارضة لفكرة وجود هيكل مكافئ في النواة. فُصل

بروتين الأكتين — أحد المكونات الأساسية للهيكل الخلوي — لأول مرة من العضلات منذ أكثر من ٧٠ عامًا مضت. والآن أصبح من المتعارف عليه أن الأكتين «غير العضلي» مكوِّن أساسي في السيتوبلازم، وهو في واقع الأمر أكثر البروتينات انتشارًا في الخلية. لكن مؤخرًا أصبح من المتعارف عليه أيضًا أن الأكتين مكوِّن أساسي في الخلية؛ حيث يشكِّل جزءًا من ترتيب الهيكل النووي الخاص بالبروتينات الخيطية الطويلة إلى جانب الخيوط الوسطية للصفيحة النووية (اللامينا) التي تعمل وكأنها سقالة ليفية لترتيب المكونات النووية، مكوِّنة بذلك «الهيكل النووي» (انظر الشكل ٣-١(ج) في الفصل الثالث).

(٨) الأهداب والسِّياط

لوحظ وجود «ذيول» شبيهة بالسياط في خلايا فردية منذ بداية ظهور الميكروسكوب الضوئي في أواخر القرن السابع عشر. وعادةً ما يحرك واحد أو اثنان من تلك الذيول (السياط) الخليةَ عبر وسط مائي من خلال إحداث سلسلة من الموجات، بدءًا من القاع ووصولًا إلى القمة. وفي الأنسجة الطلائية التي تبطن بعض الأعضاء مثل الرئتين، تكون الخلايا مغطاة بالعديد من السياط (تسمى أهدابًا عندما توجد بأعداد كبيرة) التي تُحرِّك طبقة سطحية من المخاط. في القصبة الهوائية تتحرك الأهداب جيئة وذهابًا، منتجة طبقة مخاطية تتحرك بشكل منتظم لأعلى تجاه الحنجرة؛ مما يمنع أي تراكم للعوامل المعْدِيَة المحتملة في مجرى التنفس.

تمتلك بعض أنواع البكتيريا أيضًا سياطًا، لكنها بسيطة نسبيًّا، وتتكون من ذيل حلزوني صلب يعمل كجهازِ دفع يدور عند قاعدته بواسطة محرك جزيئي. تكون السياط والأهداب في حقيقيات النواة مثبتة داخل الخلية بواسطة بنية تسمى الجسم القاعدي، وتنتج حركتها الشبيهة بحركة السوط داخل السوط نفسه بواسطة منظومة من الأنيبيبات الدقيقة المنتظمة في بنية تسمى الخيط المحوري. يقول دون فاوسيت في كتابه الشهير «الخلية» الذي صدر عام ١٩٦١: «قليلةٌ هي الأنشطة الخلوية التي أبهرت مختصِّي علم الخلايا أكثر مما أبهرتهم حركة السياط والأهداب.» وفي عام ١٨٨٧، سَحَق جينسن سياط حيوانات منوية بين شريحة ميكروسكوبية وشريحة تغطية زجاجية، واصفًا كيف أن ذيول الحيوانات المنوية قد «انسلَّت إلى عدد من اللُّيَيْفات»، وذلك قبل ٦٠ عامًا من تأكيد ذلك بواسطة الميكروسكوب الإلكتروني. وقد أثبتت إيريني مانتون — وهي عالمة نبات إنجليزية استطاعت أن تحصل على ميكروسكوب إلكتروني بدائي من

خلال نظام «الإعارة أو التأجير» بعد اندلاع الحرب العالمية الثانية من الولايات المتحدة — أن هناك ١١ ليفة في السياط النباتية، تمامًا كما هو الحال في السياط الحيوانية، مؤكدةً على أن بنية السياط قد احتُفظ بها على نحو مثير للدهشة على مدار عملية التطور. يتكون الخيط المحوري «العادي» من زوج مركزي من الأنيبيبات الدقيقة محاط بتسع أنابيب صغيرة محيطية (الشكل ٢-٣(د)). وفي داخل الخلية يتكون الجسم القاعدي بفعل أسطوانة قصيرة مكونة من تسع مجموعات ثلاثية من الأنيبيبات الدقيقة بلا زوج مركزي.

(٩) الأنيبيبات الدقيقة

الأنيبيبة الدقيقة عبارة عن أنبوب مجوف، جداره مكون من بروتين يسمى التيوبولين. يكوِّن جزيئان من التيوبولين مثنويًّا (دَيْمَر) يشبه الفول السوداني المقشور. تتصل أطراف تلك المثنويات بعضها ببعض مكوِّنةً خيطًا طويلًا (خيطًا أوليًّا)، ويتصل ١٣ خيطًا أوليًّا بعضها مع بعض بالطول لتكوين جدار الأنبوب المجوف الذي يكوِّن الأنيبيبة الدقيقة (الشكل ٢-٣(ج)). تعمل البروتينات المترابطة على تدعيم هذه البنية. وفي الخيط المحوري لكلٍّ من السياط والأهداب، تحدث الحركة بفعل بروتين محرك يسمى الداينين، وهو يربط الأنيبيبات الدقيقة المتجاورة ويسمح لها بالانزلاق بعضها فوق بعض بطريقة متزامنة لإحداث انثناءة تتحرك على طول السوط؛ مما يعمل على إحداث حركة أشبه بضربة السوط. نعرف الآن أن الروابط بين أذرع الداينين والأنيبيبات المجاورة — التي اكتُشفت في الخمسينيات من القرن العشرين على يد بيورن أفزيليوس — تتكون ثم تتفكك بالتتابع في صورة أشبه بتسلق الحبل يدًا بعد الأخرى.

إذا غاب بروتين الداينين الخاص بالأسواط أو حدثت به طفرة، فستكون العواقب وخيمة. فبعد ٢٥ عامًا من اكتشاف أفزيليوس المبدئي لروابط الداينين، فحَص الحيوانات المنوية لأربعة مرضى في إحدى عيادات الخصوبة في السويد، ووجد أن أذرع الداينين لم تكن موجودة في الخيوط المحورية لذيول الحيوانات المنوية؛ مما جعل تلك الحيوانات المنوية «غير قادرة على السباحة»؛ وهو ما أدى بالطبع إلى عدم قدرتها على إخصاب البويضات. وقد كان نصف المرضى يعانون أيضًا من حالة يطلق عليها «انعكاس وضع الأعضاء»؛ حيث توجد أعضاء الأحشاء الأساسية (القلب والطحال والبنكرياس) في الجانب الأيمن من الجسم، مع أن مكانها الطبيعي في الجانب الأيسر منه. وقد ثبت أن هذه

الحالة تنتج عن نقص في الأهداب العاملة في مرحلة مبكرة من تطور الجنين، عندما يتكون محور الجسم الأيمن والأيسر. ويطلق على تلك الحالة متلازمة كارتاجينر، نسبة إلى العالم مانيس كارتاجينر الذي وصفها في ثلاثينيات القرن العشرين.

يوجد نوع معين من الأهداب في كل خلية، وتعمل تلك «الأهداب الأولية» كأعضاء حسية؛ فتكون أشبه بهوائي لاسلكي لتجميع المعلومات من البيئات المحيطة المباشرة. وهي لا يمكنها الحركة بشكل منفرد؛ حيث ينقصها كلٌّ من الزوج المركزي من الأنيبيبات الدقيقة وروابط الداينين بين الأنيبيبات التسعة الخارجية. ومن المعروف أن تلك الأهداب تؤدي مجموعة هائلة من الوظائف، فهي تعمل كمستقبلات للمثيرات الميكانيكية والكيميائية. وفي بطانة الأنف، تربط أهداب أولية معدَّلة بين المستقبِلات في الخلايا المتخصصة للنسيج الطلائي الشمي في الأنف (العقد الشجيرية)؛ حيث يكون الإدراك بالرائحة. أما في العين، فترتبط المستقبلات الضوئية المتخصصة للشبكية بأجسام خلاياها بواسطة أحد الأهداب الأولية. ويتحكم الهدب الأولي أيضًا في انقسام الخلايا وله دور مؤكد في حركة الخلايا.

ويطلق على الأمراض التي تنتج عن وجود خلل في الأهداب: الاضطرابات الهدبية، وتتضمن مجموعة كبيرة من الأعراض عادةً ما تُميَّز وتصنَّف كمتلازمات منفصلة، وذلك قبل فترة طويلة من اكتشاف السبب الخلوي الأساسي. قد يشترك كل المرضى في بعض الأعراض، في حين يقتصر البعض الآخر على مرضى بأعينهم. فالمرضى المصابون بالمتلازمة الوراثية الوجهية الفموية الإصبعية يعانون من وجود أصابع زائدة في الأيدي والأقدام ومشكلات بالكلى. أما المرضى بالمتلازمة الوراثية بارديه-بيدل (التي اكتُشفت لأول مرة في أواخر القرن التاسع عشر)، فيعانون أيضًا من مشكلات بالكلى، وضمور في الشبكية قد يؤدي إلى العمى، إلى جانب السِّمنة والسكر، وكلها نتيجة خلل في الأهداب.

(٩-١) الأنيبيبات الدقيقة بين الخلايا

كان يعتقد أن الأنيبيبات الدقيقة مقصورة على الخيوط المحورية إلى أن أدت التطورات التي حدثت في استخدام الميكروسكوب الإلكتروني في أوائل الستينيات من القرن العشرين إلى اكتشاف تلك الأنيبيبات في السيتوبلازم. ولأنها تظهر دائمًا كأعمدة مجوفة مستقيمة، فقد كان يُعتقد أنها عبارة عن مكونات صلبة ودائمة، لكن أثبت لويس تيلني وكيث بورتر أنه بمجرد تبريد نوع من الأوليات يدعى «أكتينوسفيريوم» لما يقرب من ٤ درجات

مئوية، تتداعى كل زوائد الخلية التي تدعمها الأنيبيبات الدقيقة؛ وذلك بسبب تفكك الأنيبيبات الدقيقة نفسها، ويعاد تكونها لاحقًا بعد عدة دقائق في درجة حرارة الغرفة. وفي الثمانينيات من القرن العشرين اتضحت مدى ديناميكية الأنيبيبات الدقيقة، وذلك عندما أثبت تيم ميتشيسون أن الأنيبيبات الدقيقة يمكن أن تتداعى وتتكون من جديد في ثوانٍ، وهي عملية سماها «عدم الاستقرار الديناميكي».

تكوِّن الأنيبيبات الدقيقة أيضًا هيكل مغزل الانقسام الخيطي الذي بواسطته توزَّع الكروموسومات على الخلايا الوليدة عند الانقسام (انظر الفصل الرابع). عند تعريض الخلايا في طور الانقسام لعقار يسمى كولشيسين (وهو يرتبط بالتيوبولين ويمنعه من الاتحاد بعضه ببعض من أجل تكوين الخيوط)، قد يَحُول ذلك دون تكوُّن مغزل الانقسام الخيطي؛ مما يؤدي إلى «تجميد» عملية الانقسام وتراكم الخلايا من أجل تحليل الكروموسومات. كان الكولشيسين المكوِّن الفعال في المستخلصات المأخوذة من نبات الزعفران الخريفي الذي استخدمه قدماء المصريين أولًا لمعالجة التهاب المفاصل. ويمكن الحيلولة دون تكون مغزل الانقسام الخيطي أيضًا من خلال عقاقير تثبت الأنيبيبات الدقيقة داخل السيتوبلازم؛ مما يمنع تحللها حتى يعاد تشكُّلها في صورة أنيبيبات دقيقة مغزلية. من أمثلة تلك العقاقير تاكسول (المستخلص من لحاء أشجار الطقسوس الغربي). أصبح التاكسول مرشحًا مثاليًّا في علاج السرطان. ولأن إزالة اللحاء يتسبب في موت الأشجار، كاد الطلب على اللحاء أن يؤدي إلى فقدان كل أشجار الطقسوس الغربي في الولايات المتحدة. لحسن الحظ أمكن تخليق هذا العقار كيميائيًّا في صورة عقار يسمى باكليتاكسيل. ونظرًا للمعدل المتسارع لانقسام الخلايا السرطانية، تكاد كل العقاقير التي تعترض تكوُّن الأنيبيبات الدقيقة والمغزل أن تكون علاجًا محتملًا للسرطان.

وقع الاختيار على الأرومات الليفية المستنبتة عند دراسة وظيفة الأنيبيبات الدقيقة. وتوجد الأرومات الليفية في النسيج الضام مثل المفاصل والأربطة والأوتار. تكُون الأرومات الليفية المستنبتة في المختبر طويلة ومسطحة، وتتحرك حول سطح طبق المزرعة بطرف أمامي عريض وطرف خلفي مستدق (الشكل ١-٣(ج)). في المقابل تبقى الخلايا الطلائية مسطحة ومتعددة الجوانب في المزرعة (الشكل ١-٣(ب)). في كل الخلايا المستنبتة تبرز الأنيبيبات الدقيقة السيتوبلازمية للخارج في السيتوبلازم من هيكل قريب من النواة يسمى الجسيم المركزي. والجسيمات المركزية عبارة عن مركز لتنظيم الأنيبيبات الدقيقة، وتتحكم في إحلال وتوزيع الأنيبيبات الدقيقة. وهي تحتوي على بنيات (السنتريولات)

مطابقة للأجسام القاعدية الموجودة في قاعدة كل سوط أو هدب. وتوجد السنتريولات في أزواج، في زوايا قائمة بعضها مع بعضها. وفي مرحلة مبكرة من انقسام الخلية، تنفصل وتنتقل إلى الجوانب المقابلة من الخلية لتنظيم الأنيبيبات الدقيقة التي تكوِّن مغزل الانقسام الخيطي.

إنها خطوة فنية قصيرة من زرع خلايا في دوارق بلاستيكية إلى توفير بيئة ملائمة (غرفة درجة حرارتها ٣٧ درجة مئوية)؛ مما يسمح للدورق بأن يوضع على رف الميكروسكوب حتى يمكن ملاحظة الخلايا الحية وهي تقوم بعملها. ولأن الخلايا الحية شفافة بدرجة كبيرة، فمن الصعب رؤية تفاصيل كثيرة دون أجهزة بصرية متعددة مثل الميكروسكوب متباين الأطوار الذي يحوِّل الفروق الطفيفة في خصائص قابلية الانكسار في مكونات الخلية إلى مناطق مضيئة ومظلمة. من أجل هذا التطور المهم، حصل فريتس زيرنيكي على جائزة نوبل عام ١٩٥٣. والآن، يمكن «وسم» أي بروتين ليشع ضوءًا (عند توجيه مصدر أشعة فوق بنفسجية إليه)، وذلك بربط جيناته مع جينات بروتين يسمى البروتين الفلوري الأخضر (أو بروتين الإيكورين) الذي استُخلص في الأساس من قنديل بحر «يتوهج في الظلام». وبتغيير تسلسل الأحماض الأمينية لهذا البروتين، تغيرت منذ ذلك الحين خصائصه الفلورية، وهو متاح الآن في أشكال فلورية زرقاء وبرتقالية وصفراء وحمراء؛ مما يسمح بتتبع العديد من البروتينات المختلفة على مدار الوقت في نفس الخلية الحية. أَضِفْ إلى ذلك قدرة كاميرات الإضاءة المنخفضة على التقاط إشارات من بضعة جزيئات فحسب لكل خلية، إلى جانب الإضاءة بالليزر والتحليل والتصوير بالكمبيوتر، وهو ما جعل ملاحظة الخلايا الحية تمدُّنا بفيض من المعلومات التي لم نكن نتصور الحصول عليها منذ سنوات قليلة فقط. من الممكن الآن مراقبة عملية معينة خاصة بإحدى الخلايا الحية عبر الوقت من خلال الميكروسكوب الضوئي، ثم إجراء عملية تجميد سريع لتلك الخلية في غضون ملِّي ثوانٍ وتهيئتها للفحص بواسطة الميكروسكوب الإلكتروني. هناك أدوات استكشاف صغيرة تسمى النقاط الكمية، وهي مشعة بحيث يمكن استخدامها مع الميكروسكوبات الضوئية، وذات كثافة إلكترونية عالية بحيث يمكن استخدامها مع الميكروسكوبات الإلكترونية؛ ولذلك فهي تسمح بوسم الجزيئات نفسها مع كلتا التقنيتين.

إن إلقاء نظرة أولية سريعة على معظم الخلايا الحية باستخدام الميكروسكوب متباين الأطوار قد يكون محبطًا لغير المتخصصين؛ فلن تظهر الكثير من التفاصيل.

فالكائنات وحيدة الخلية ستتحرك بسرعة ونشاط في الوقت الفعلي، مدفوعة بأهدابها أو أسواطها، في حين ستزحف الأميبات بسرعة تسهل ملاحظتها في الوقت الفعلي. أما في الخلايا المستنبتة، يُصوَّر النشاط الخلوي الذي يُعرَض في البرامج العلمية المعروفة باستخدام تقنية الفاصل الزمني، التي فيها تُسجَّل الصور الفردية بفواصل زمنية قدرها عدة ثوانٍ، ثم تُشغَّل تباعًا وبسرعة. بهذه الطريقة، فإن الساعة التي تأخذها أي خلية كي تنقسم تُسجَّل بواسطة صورة واحدة كل ١٠ ثوانٍ. ويؤدي تشغيل الصور في ٢٥ إطارًا في الثانية إلى ضغط العملية في أقل من ١٠ ثوانٍ فقط؛ مما يجعلها تظهر بشكل أكثر ديناميكية.

في منتصف السبعينيات من القرن العشرين، أظهرت الميكروسكوبات المعتمدة على تقنية الفاصل الزمني حركةً بدتْ غير معتادة داخل الخلايا. فإلى جانب الحركة البراونية المستمرة والعشوائية للسيتوبلازم، فهناك حركة مميزة تشبه القفز؛ حيث يتحرك جسيم ما بشكل مفاجئ عدة ميكرومترات عبر الخلية، ثم يتوقف ثم يعاود الحركة. تحدث تلك الحركة — على نحو يثير الدهشة — في خطوط مستقيمة، كما لو كانت تتحرك على سكك حديدية. يحدث خلل في تلك الحركة مع التبريد أو في وجود الكولشيسين، وهي العوامل التي تؤدي إلى تحلل الأنيبيبات الدقيقة، لكن ليس في وجود الباكليتاكسيل الذي يؤدي إلى تثبيت الأنيبيبات الدقيقة. من الواضح أن الأنيبيبات الدقيقة السليمة كانت تعمل بمنزلة سكك حديدية إرشادية كي تتحرك الفجوات العصارية على طولها. أما عن كيفية حركة المواد عبر الأنيبيبات الدقيقة، فلم تُكتشَف حتى منتصف التسعينيات من القرن العشرين، عندما اكتُشفت البروتينات المسئولة عن الحركة. يتخذ أحد هذه البروتينات — وهو الكينيسين — شكل حرف (Y) مقلوب، بحيث يكون له المكافئ الجزيئي للقدمين، وهو «يسير» حرفيًّا على طول الأنيبيب الدقيق، تمامًا مثل بهلوان يمشي على حبل مشدود يحمل بالونة كبيرة (الفجوة العصارية المرتبطة به) فوق رأسه. يعمل الشكل السيتوبلازمي من الداينين (الذي يحرك الأنيبيبات الدقيقة الخاصة بالأسواط خلف بعضها) بصورة مماثلة للغاية. ويتم توفير الطاقة اللازمة لكلا الجزيئين من خلال تحويلِ ثلاثي فوسفات الأدينوسين إلى ثنائي فوسفات الأدينوسين. وتبلغ كل خطوة ١٦ نانومترًا؛ مما يتطلب ٦٢ خطوة لكي يتحرك مسافة ميكرومتر، ويمكن قطع عدة ميكرومترات (منتصف المسافة عبر الخلية) في بضع دقائق. اكتُشفت التفاعلات الجزيئية بين الكينيسين والأنيبيبات الدقيقة بواسطة فحص تفاصيل الجزيئات

باستخدام الميكروسكوب الإلكتروني، وبمساعدة تقنية تسمح بالتجميد الفوري للخلية والإبقاء على الترتيبات الجزيئية تمامًا كما لو كانت حية. وتتضح التفاعلات بين الكينسين والأنيبيبات الدقيقة بشكل رائع من خلال الرسوم المتحركة الجزيئية المتاحة على شبكة الإنترنت (انظر «قراءات إضافية»).

(١٠) الخيوط الوسطية

أسفرت متطلبات نمط الحياة المتحرك في الحيوانات عن تكون قوة ميكانيكية بطرق شتى. فالكائنات لها هيكل، سواء كان في شكل قشرة كما في الهياكل الخارجية للحشرات والقشريات، أو في شكل هيكل داخلي كما في الأسماك والبرمائيات والزواحف والطيور والثدييات. وفي كل الأحوال، تكون المادة المكوِّنة للهيكل مصنوعة من بروتينات تفرزها الخلايا، وفي بعض الحالات تكتسب خواص معدنية لمزيد من الصلابة. وتُعرف هذه المادة بالنسيج خارج الخلية. وداخل الخلايا الحيوانية الفردية، تتوافر القوة الميكانيكية عن طريق مجموعة من البروتينات التي تعرف بالخيوط الوسطية، وهي عبارة عن أسلاك ذات قوةِ شدٍّ عالية وإن كانت مرنة تنتشر عبر الخلية بأكملها. وترتبط الخلايا في الأنسجة مع جيرانها من خلال وصلات غشائية قوية تسمى الجسيمات الواصلة التي تثبت في مكانها بواسطة الخيوط الوسطية؛ مما يوفر شبكة مشدودة عبر النسيج.

تسمى الخيوط الوسطية بهذا الاسم نظرًا لأن قطرها (١٠ نانومترات) وسطٌ بين قطر الخيوط الدقيقة (٦ نانومترات) والأنيبيبات الدقيقة (٢٥ نانومترًا). وعلى الرغم من أن خيوط الأكتين والأنيبيبات الدقيقة واحدة في كل الخلايا (بما في ذلك الخلايا النباتية)، وأن الخيوط الوسطية (اللامينات) في النواة ثابتة؛ فإن الخيوط الوسطية السيتوبلازمية تختلف حسب نوع نسيجها وأصلها الجنيني. تتميز خلايا الأنسجة الضامة بوجود خيط وسطي يسمى الفيمنتين، في حين أن الخيوط العصبية توجد في النسيج العصبي، والديسمين يوجد في العضلات الفقارية. أما الكيراتينات، فهي مجموعة كبيرة من الخيوط الوسطية الموجودة في الخلايا الطلائية التي تكوِّن البروتين الهيكلي للجلد. وتكوِّن الكيراتينات التي تُفرَز خارج الخلية الشعرَ والصوف والأظفار والقرون والحوافر. وتلك الكيراتينات «الصلبة» عبارة عن إفرازات ثابتة خارج الخلية، ومن ثم فهي ميتة، على الرغم من أن هناك العديد من الكيراتينات السيتوبلازمية الأخرى الديناميكية. وقد يؤدي حدوث طفرات في الكيراتينات إلى إضعاف الجلد؛ مما يتسبب في

حالة تُعرف باسم انحلال الجلد الفقاعي؛ حيث يمكن أن يؤدي أي احتكاك بسيط إلى ظهور بُثُور شديدة بالجلد، يمكن أن تهدد حياة الأطفال حديثي الولادة.

(١١) الخيوط الدقيقة

تعرف أقل البروتينات الخيطية سُمكًا في الخلية باسم الخيوط الدقيقة، ويبلغ قطرها نحو ٦ نانومترات؛ أي نصف قطر الخيوط الوسطية، وتتكون من بروتين الأكتين. والأكتين عبارة عن بروتين كروي، لكنه يأخذ شكلًا مختلفًا (الأكتين الخيطي) عندما يتجمع في شكل خيوط. يُنظَّم الأكتين الخيطي بعد ذلك في شكل حُزَم أو شبكات من خلال مجموعة من البروتينات الرابطة للأكتين، مكونةً على الأقل ١٥ هيكلًا مختلفًا في الخلايا غير العضلية. وترجع قصة اكتشاف الأكتين إلى أكثر من ٦٠ عامًا؛ أي إلى أربعينيات القرن العشرين، عندما اكتشف ألبرت ناجيرابولت وجود كلٍّ من الأكتين والميوسين في العضلة الهيكلية. وأثبتت دراسات لاحقة في خمسينيات القرن العشرين على يد أندرو هكسلي وهيو هكسلي (لا توجد صلة قرابة بينهما) أنه عندما تنقبض العضلات تنزلق خيوط الأكتين فوق خيوط الميوسين، وهو تفاعل يؤدي إلى تقصير العضلة؛ مما ينتج القوة. ويوفر تحول ثلاثي فوسفات الأدينوسين إلى ثنائي فوسفات الأدينوسين الطاقة اللازمة لحدوث هذا التفاعل الجزيئي. إن للعضلة بِنْية جزيئية هندسية بالغة التنظيم؛ حيث يحاط كل جزيء ميوسين بأسطوانة من ٦ جزيئات أكتين تسمح للجزيئات بأن تنزلق بعضها فوق بعض. إن هذا التنظيم موجود فقط في الخلايا العضلية؛ لذلك فإن الاحتمال الذي ظل قائمًا لسنوات عديدة بإمكانية تفاعل الأكتين والميوسين لإحداث انقباض في الخلايا غير العضلية بدا مستحيلًا. لكن في عام ١٩٧٣ أثبت توم بولارد أن هناك أكثر من نوع من الميوسين في الخلايا غير العضلية. ونحن نعرف الآن أن هناك أكثر من ٤٠ نوعًا مختلفًا من الميوسين في الثدييات، وأنها (إلى جانب الأكتين الخيطي) توفر القوة الحركية الخاصة بانقسام الخلية وحركتها وحصولها على مواد خارجية (عملية البلعمة). ويلعب الأكتين أيضًا دورًا هيكليًّا في الهيكل الخلوي. وتدعم أنوية خيوط الأكتين، المرتبطة معًا من خلال بروتين الفيلين، الزوائدَ إصبعيةَ الشكل الخاصة بالغشاء الخلوي (وهي الأرجل الكاذبة الخيطية والزغيبات).

(١٢) التفاعلات بين النواة والهيكل الخارجي

من داخل النواة إلى سطح الخلية، توجد روابط بين كل البروتينات الخيطية. وتعد اللامينات داخل النواة إحدى فئات الخيوط الوسطية (انظر الفصل الثالث)، والمرتبطة مع الخيوط الوسطية السيتوبلازمية من خلال معابر بروتينية تعبر الغلاف النووي. ترتبط كل عناصر الهيكل الخارجي بعضها ببعض، مع وجود روابط بروتينية مباشرة (البلاكينات) بين الخيوط الوسطية والأنيبيبات الدقيقة، وأيضًا بين الخيوط الدقيقة والأنيبيبات الدقيقة التي تُشكِّل العنصر الثالث الأكبر من الهيكل الخارجي. إن هذه السقالة البروتينية المترابطة من الأنيبيبات الدقيقة والخيوط الوسطية والخيوط الدقيقة، إلى جانب البروتينات المختلفة؛ تعمل معًا للحفاظ على التكامل الهيكلي والميكانيكي للخلية الحيوانية وقدرتها على الحركة (انظر الفصل الرابع).

داخل أي خلية حية تتضافر كل مكونات الهيكل الخارجي الثلاثة في العمل، كما قد يكون متوقعًا بعد أربعة مليارات عام من التطور. يشبه شرح مكونات الهيكل الخلوي بشكل فردي وصْف كبَّاس وذراع توصيل وعمود إدارة دون ذكر المحرك. في كلتا الحالتين يكون الكل أكبر كثيرًا من مجموع أجزائه.

(١٣) الانشدادية

منذ ثلاثين عامًا، عندما كان دونالد إنبير طالبًا بجامعة ييل، كان مقتنعًا بأن وجهة النظر القائلة بأن الخلية تشبه «كيسًا مطاطيًّا مملوءًا بمادة هلامية» هي وجهة نظر مفرطة في التبسيط. وأثار اهتمامه التطور الهائل الذي أدخله بوكمنستر فولر في مجال التصميم المعماري في الأربعينيات من القرن العشرين، الذي أنشأ سلسلة من الهياكل الرائعة التي تُسمى القباب الجيوديسية (بما في ذلك منزله). يتم إنشاء تلك القباب من غلاف من المثلثات الصلبة الصغيرة المتعددة دون أي هياكل داعمة كبيرة مثل الروافد أو الأعمدة. تأثر فولر نفسه بالأعمال النحتية لكينيث سنيلسن؛ حيث تبدو القضبان الصلبة المصنوعة من الفولاذ المقاوم للصدأ وكأنها تطفو في الهواء، لكن الواقع أنها مدعمة بواسطة نظام من الأسلاك تشبه حبال الأشرعة والصواري في مركب شراعي؛ حيث يُثَبَّت الصاري في مكانه من خلال توازن القوى الشادة والقوى الضاغطة. إن الصاري في حد ذاته صلب حتى يقاوِم الانضغاط الناتج عن الشد في حبال الأشرعة والصواري.

الهيكل متين، وسينهار فقط إذا حدث انحناء في الصاري، أو تقطعت حبال الأشرعة والصواري. هذا هو مبدأ الانشدادية الذي يوفر القدر الأقصى من القوة للاستهلاك الأدنى للطاقة والخامات. اعتقد إنبير أن خاصية الانشدادية موجودة في كل الخلايا الحية، وذلك من خلال الأنيبيبات الدقيقة الصلبة التي تقاوم الانضغاط الناتج عن الأكتين والخيوط الوسطية. هكذا تولِّد تلك الخاصيةُ القوةَ داخل كل أشكال الخلايا، سواء كانت الخلايا السداسية المنبسطة الموجودة في الأنسجة الطلائية أو خلايا المحور العصبية الممتدة التي قد يبلغ طولها مترًا. وتعمل خاصية الانشدادية حتى عندما تُغير الخلية شكلها، كما يحدث أثناء الانقسام. في المزرعة تتجمع الخلايا المنبسطة أو الممتدة في بداية الانقسام ثم تنفصل، تاركةً اثنتين من الخلايا الوليدة كُرَوِيَّتَي الشكل تنبسطان بعد ذلك وتنتشران. ومع انبساط الحواف تكون المثلثات المتكونة من جانب ألياف الأكتين مرئية بشكل واضح حول الحافة، مع وجود ٦ مثلثات مجاورة؛ مما يؤدي إلى تكوُّن شكل سداسي، تمامًا مثل حافة قبة فولر الجيوديسية. تنبسط الخلية أكثر، مغيرةً الشكل إلى شكل خلايا ليفية ممتدة تقليدية، ومكونةً ارتباطات بين الغشاء والطبقة الأساسية تسمى نقاط الالتصاق البؤرية، قبل أن تنتقل كخلية واحدة. على العكس من ذلك ترتبط الخلايا المستنبتة في المزارع من الأنسجة الطلائية مع جيرانها وتتحرك كصفيحة. وكما هو الحال في الأنسجة الحية، ترتبط الخلايا الطلائية بعضها مع بعض بواسطة هياكل تسمى الجسيمات الواصلة، وهي عبارة عن هياكل صلبة تشبه اللويحة، تتكون بفعل الدعم المحلي لغشاء الخلية، وتثبت في مكانها داخل الخلية من خلال الخيوط الوسطية. وفي الجلد، في نسيج ينثني أو يتمدد بشكل منتظم، تشتمل خلايا البشرة على العديد من الجسيمات الواصلة، وتحدث تقوية الخيوط الوسطية الخاصة بها من خلال خيوط كيراتين متعددةٍ (الشكل ٢-٣(أ) و(ب)). وعند تكراره في كل خلية، ينشئ هذا الترتيب نسيجًا بالغ الصلابة.

الفصل الثالث

النواة

على الرغم من أن النواة أكبر العضيات وأكثرها وضوحًا داخل الخلية، فقد اتضح أن دراسة العمليات التي تُجرى بداخلها أكثر صعوبةً من دراسة العمليات التي تتم في السيتوبلازم المحيط بها. ربما يرجع ذلك إلى صعوبة الفصل الكيميائي الحيوي لمكوناتها الأساسية. لكن غالبًا بفضل التطور التكنولوجي الذي حدث في العقد الأخير، عرفنا الآن أن النواة أكثر أجزاء الخلية تنظيمًا، وربما أكثرها نشاطًا من الناحية الديناميكية؛ فإنتاج الحمضين النوويين «دي إن إيه» و«آر إن إيه» وتجميع الريبوسومات يتضمن مستوًى هائلًا من التفاعل مع السيتوبلازم، وكذلك تغيير مواضع محتويات النواة بشكل منتظم. سنتناول تركيب النواة من الخارج للداخل، بدءًا من الحد الفاصل بين النواة والسيتوبلازم؛ ألا وهو الغلاف النووي.

يفصل الغلاف النووي بين محتويات النواة والسيتوبلازم، فضلًا عن أنه يتحكم في التبادل الجزيئي الهائل والمنتظم بين الجانبين. لماذا يتعين على حقيقيات النواة المرور بهذا العناء في حين تتكاثر بدائيات النواة بمعدلات مذهلة، وهي التي لا تحتوي على هذا التقسيم؟ مع نجاح البكتيريا — على الأقل فيما يتعلق بأعدادها الكبيرة — فإنه يمكن اعتبارها كائنات وحيدة القدرات. فهذه أقصى قدراتها ككائنات بسيطة وحيدة الخلية، مع قدرتها الكبيرة على التكاثر واحتفاظها بتباين جيني كافٍ حتى تنتج بشكل متسق (لسوء حظنا) سلالات مقاومة للمضادات الحيوية. إذا قِيسَتْ قدرة كل الكائنات على الأرض بقدرة البكتيريا على النجاح، فستكون الغلَبة للبكتيريا. على الجانب الآخر، وفيما يتعلق بالتعقيد الحيوي، فهي أيضًا الكائنات الأكثر بساطة، ومن ثم الأكثر «بدائية» على وجه الأرض. وهي أيضًا الأقدم وجودًا؛ حيث إنها ظهرت منذ نحو ٤ مليارات عام، ومن ثم، فإنها توفر المادة الخام لكل أشكال الحياة التالية. إن أكبر خطوة في تطور الكائنات

الحية على الأرض كانت التحول من بدائيات النواة إلى حقيقيات النواة؛ أي وجود نواة تحتوي على المادة الوراثية داخل غشاء فاصل. أدى ذلك إلى التنوع والتباين الهائل للحياة كما نعرفها اليوم. أما عن كيفية اكتساب النواة، فهذا أمر غير مؤكد، لكن ربما كان ذلك نتاجًا لعملية ابتلاع لبكتيريا صغيرة من جانب أخرى كبيرة. ثم بدأت البكتيريا الصغيرة «تتحكم» في البكتيريا الكبيرة، أو ربما حدثت عملية تعايش داخلي أدت إلى فصل الحمض النووي «دي إن إيه» داخل أحد الأغشية. وعلى الرغم من أن هناك إجماعًا بين المتخصصين في علم الأحياء الخلوي بشكل عام على نشأة الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء عبر الابتلاع، فإنه لا يوجد مثل هذا الإجماع فيما يتعلق بنشأة النواة.

إن وجود النموذج الأوَّلي الوراثي للخلية داخل حدودها قد عزز التنوع الذي نراه في الكائنات وحيدة ومتعددة الخلايا. فكل إنسان ينتج نحو ١٥٠٠٠٠ بروتين مختلف، ليس في كل خلية، ولكن عبر الأنسجة المتخصصة العديدة في الجسم. وهذا ممكن على الرغم من حقيقة أنَّ لدينا ٢٣٦٠٠ جين فقط؛ لأنه يمكن تعديل الرسالة الوراثية داخل النواة بعد عملية النسخ (نقل المعلومات من «دي إن إيه» إلى «آر إن إيه») وخارج النواة (من خلال إضافة تراكيب كيميائية بسيطة مثل الدهون والسكريات)؛ مما يزيد من العدد الإجمالي للمنتجات البروتينية الممكنة. للمقارنة نقول: إن أبسط أنواع البكتيريا هي على الأرجح ميكوبلازما جينيتاليوم (الموجودة في الأعضاء التناسلية للرئيسيات)، ولديها نحو ٥٠٠ جين. تحتوي الإيشريشيا كولاي — أشهر أنواع البكتيريا التي تعيش في الأمعاء — على ٤٣٠٠ جين، في حين أن أصغر الفيروسات، وهو فيروس الأنفلونزا (الذي يحتاج للسيطرة على آليات الخلايا التي يصيبها حتى يتكاثر)، لديه ١١ جينًا فقط.

نتج عن الفصل بين محتويات النواة والسيتوبلازم أن أصبحت حقيقيات النواة أكبر وأكثر تعقيدًا مقارنةً ببدائيات النواة. يُثبَّت الجزيء الدائري الخاص بالحمض النووي «دي إن إيه» في البكتيريا في الجزء الداخلي لغشاء الخلية عند نقاط متعددة، وقد يمتد عبر الخلية بأكملها. وهذا يناسب جينوم «دي إن إيه» به ٤٫٦ ملايين زوج من قواعد النيوكليوتيدات (تسلسلات النيوكليوتيدات تحمل الشفرة الوراثية)، كما هو الحال في بكتيريا الإيشريشيا كولاي. لكن مع زيادة في الطول تبلغ ألف ضعف للحمض النووي «دي إن إيه» في الخلايا البشرية، فإن الوصول لجين معين مكون من بضع مئات من أزواج القواعد من بين أكثر من ٣٫١ مليارات زوج من هذه الأزواج، يجب أن يكون أسهل عندما يكون الحمض النووي «دي إن إيه» متركزًا داخل النواة. إن تركُّز الحمض

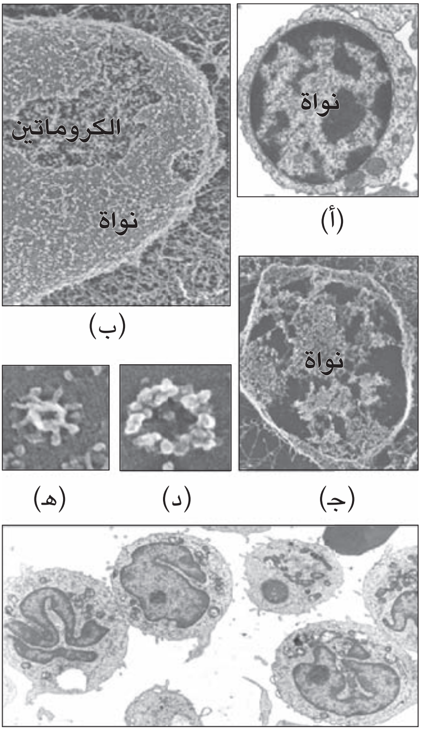
النووي «دي إن إيه» في النواة في حقيقيات النواة يمنع أيضًا أيَّ تداخل محتملٍ مع العمليات المعقدة للهيكل الخلوي والعضيات السيتوبلازمية. ولا توجد مثل هذه المشكلات في الخلايا بدائية النواة؛ حيث يكون الحمض النووي «دي إن إيه» قصيرًا (ودائريًّا)، وهناك هيكل خلوي بسيط أو قد لا يوجد على الإطلاق.

(١) الغلاف النووي ومجمعات المسام

يتكون الغلاف النووي من غشاءين منفصلين؛ الغشاء الخارجي المكون بفعل الشبكة الإندوبلازمية، والمنفصل عن الغشاء النووي الداخلي من خلال الفراغ النووي المحيطي (الشكل ٢-٢(أ)). الغشاء النووي الداخلي مبطَّن بشبكة من البروتينات الليفية التي تكون تركيبًا يُعرف بالصفيحة النووية. وكلٌّ من الغشاء النووي والصفيحة النووية تحته مختَرَقان بفعل مجمعات المسام النووية التي تتحكم في تدفق كل شيء من النواة وإليها، باستثناء الجزيئات الصغيرة جدًّا التي يمكن أن تمر مباشرةً عبر الغلاف النووي. وهناك أكثر من ٥ آلاف مجمع مسام موزعة فوق سطح النواة في خلايا الثدييات. وتتكون مجمعات المسام النووية من ٥٠ بروتينًا (تسمى بروتينات المسام النووية)، وهي أكبر الآلات الجزيئية في الخلية. وترتبط المسام النووية بين الغشاءين الداخلي والخارجي للنواة، وتنتج أيضًا ٨ بروتينات تشبه الأسلاك في السيتوبلازم، و٨ ألياف أخرى في النواة، مكونةً هيكلًا يشبه السلَّة (الشكل ٣-١(د)، (هـ)). ترتبط الجزيئات المتجهة نحو الداخل بالألياف الممتدة للخارج من المسام، ثم تمر عبر قناة الغشاء ثم إلى خارج السلة إلى النواة.

إذا أردت تمثيلًا لنشاط الانتقال عبر المسام، فيمكن أن تحضر أنبوب تصريف (يعمل عمل القناة المسامية) سيمر من خلاله مزيج من كرات التنس والجولف والبلي في الاتجاهين بمعدل ألف رحلة في الثانية. يتم التحكم في الحركة من خلال بروتينات المسام النووية البارزة في القناة التي تعمل على فرز ودفع الجزيئات المتعددة في الاتجاه الصحيح.

«تُوسَم» كل حمولة بروتين بواسطة سلسلة أحماض أمينية تعمل كبطاقة عنوان لضمان وصول البروتينات على الجانب الصحيح من الغشاء النووي. يتطلب المرور الفعلي عبر المسم تعلُّق الحمولة ببروتينات «مرافقة» تسمى البروتينات الداخلة (إمبورتينات) أو الخارجة (إكسبورتينات)، وهي تصاحب الحمولة عبر المسم، ولكنها تنسلخ عنها مع



شكل ٣-١: النواة. (أ) قطاع عرضي لنواة كاملة. (ب) عرض سطحي يظهر فيه الكروماتين الداخلي، وذلك بإزالة جزء من الغلاف النووي المغطى بالمسام. (جـ) النُّوَيَّة وهيكل النواة بعد إزالة «دي إن إيه». (د) و(هـ) مسام نووية مرئية من خارج وداخل النواة. (و) خلايا سرطان دم تشتمل على أنوية مشوهة.

خروج الحمولة من المسم ثم تتعلق بحمولة أخرى. تُجمَّع الريبوسومات من الحمض النووي «آر إن إيه» (المتكونة في النواة) والبروتينات (المتكونة في السيتوبلازم)، ومن ثم تُنتج مستوًى عاليًا من الحركة المسامية بِغَضِّ النظر عن عمليات التبادل الأخرى الخاصة بالنواة/السيتوبلازم. في أيٍّ من خلايا «هيلا»، يُنتَج ١٠ ملايين ريبوسوم كل يوم. ويُنتَج

سبعة آلاف ريبوسوم كل دقيقة، وكلٌّ منها له حوالي ٨٠ بروتينًا؛ الأمر الذي يتطلب إنتاج نصف مليون بروتين كل دقيقة في السيتوبلازم. تُستجلَب هذه البروتينات إلى النواة بمعدل ١٠٠ بروتين لكل مسم في الدقيقة؛ مما يؤدي إلى تمرير (إلى جانب الحمولات الأخرى) ثلاث وحدات فرعية ريبوسومية في طريقها خارج النواة. ترتبط أمراض معينة ارتباطًا مباشرًا ببروتينات المسام النووية. ففي مرض التليف الكبدي الصفراوي الأولي، تُنتَج بروتينات معينة (الأجسام المضادة ذاتية المناعة) تهاجم بروتينات المسام النووية؛ الأمر الذي يؤدي في النهاية إلى تليف تام للكبد.

على الرغم من أن الغلاف النووي يفصل فصلًا واضحًا بين النواة والسيتوبلازم، فهو يربطهما معًا فعليًّا. هناك بروتينات تسمى بروتينات الغلاف النووي تستقر في الغشاء النووي الداخلي، ثم تتحرك عبر الفراغ النووي المحيطي، ثم تعبر الغشاء النووي الخارجي، ثم تمتد لمسافةٍ ما داخل السيتوبلازم؛ حيث تتعلق بالهيكل الخلوي. تُعَدُّ تلك البروتينات من أكبر أنواع البروتينات الموجودة في الخلية. وارتباط الجزيئات هذا من داخل الجزء الداخلي للنواة بعناصر الهيكل الخلوي (التي هي في حد ذاتها مرتبطة بالغشاء البلازمي) يعني أن هناك ارتباطًا جزيئيًّا مباشرًا محتملًا من سطح الخلية إلى النواة، وهو ارتباط مهم، لكنه لم يُدرَس بعد.

(٢) الصفيحة النووية

شوهدت الصفيحة النووية لأول مرة بواسطة الميكروسكوب الإلكتروني كمصفوفة ليفية في الجزء الداخلي للغشاء النووي الداخلي. وتقاوم تلك الخيوط البروتينية التمدد، وتكوِّن «الأسلاك عالية الانشدادية»، والقريبة بشكل كبير من الخيوط الوسطية للهيكل الخلوي. ومن ثم، فإن الصفيحة النووية تحمي محتويات النواة من الانضغاط الميكانيكي، وتثبت النواة في موضعها في الخلية؛ مما يوفر مواقع للارتباط بالهيكل الخلوي في السيتوبلازم. وهناك مكون يسمى الجسيم المركزي الذي يعد مركز تنظيم الأنيبيبات الدقيقة الأساسي للخلية، والذي يكون قريبًا من سطح النواة من خلال ارتباطه بالصفيحة النووية. إلى جانب الوظائف الميكانيكية للصفيحة النووية، فإنها تؤدي أيضًا دورًا رئيسيًّا في التنظيم الكلي لمحتويات النواة، مؤثرة على تنظيم الجينات ومرور المعلومات الوراثية إلى السيتوبلازم. وتنتج عن العيوب الوراثية التي تؤدي إلى تشوه الغلاف النووي والصفيحة النووية عواقبُ وخيمة تسمى «أمراض الغلاف النووي» أو «أمراض الصفيحة النووية».

وغالبًا تكون الحالات وراثية وبشكل عام لا يمكن علاجها، وتتضمن بعض الحالات النادرة جدًّا التي تؤدي لضمور العضلات. إن ندرة الحالات الوراثية الناتجة عن المكونات البنائية ذات الخلل لأي مكون خلوي ربما تجعلها تبدو بسيطة، لكن من الأرجح أن تؤدي متطلبات بناء كائن دون وجود اكتمال تام للأجزاء التي تعمل بشكل صحيح إلى وقف عملية التطور بعد بضعة انقسامات للاقحة.

(٣) المكونات الوراثية للنواة

مع اكتشاف النواة على يد أنتوني فان ليفينهوك في أواخر القرن السابع عشر، فإن الإعلان عنها كمكوِّن محدد عندما اكتُشفت في خلايا بشرة نبات الأوركيد على يد عالم النبات الاسكتلندي روبرت براون (المشهور باكتشافه «للحركة البراونية» لحبوب اللقاح في الماء)؛ لم يحدث حتى عام ١٨٣١. وفي ١٨٧٩، لاحظ والتر فليمينج أن النواة تنقسم إلى أجزاء صغيرة عند انقسام الخلية، ثم يتبع ذلك إعادة تكوُّن لتلك الأجزاء التي تسمى الكروموسومات لتكوين أنوية جديدة في الخلايا الوليدة. ولم يربط والتر ساتون وتيودور بوفري الكروموسومات ربطًا مباشرًا بالجانب الوراثي لدى الثدييات حتى عام ١٩٠٢. وقد كشفت الأبحاث التي أجراها توماس مورجان، والتي تتعلق بذبابة الفاكهة (الدروسوفيلا) في أوائل القرن العشرين، عن وجود صفات معينة على طول الكروموسومات، وتبع ذلك اكتشاف أوسوالد أفري عام ١٩٤٤ أن المادة الوراثية هي «دي إن إيه». وبعد ذلك بتسع سنوات، اكتشف جيمس واطسون وفرانسيس كريك التركيب الأساسي لتلك المادة الوراثية التي هي عبارة عن شكل لولبي مزدوج، وبفضل ذلك نالا جائزة نوبل عام ١٩٦٢ بالمشاركة مع موريس ويلكينز، الذي أثبتت تجاربه المعملية الأدلة التي أدت لهذا الاكتشاف. وقد تُوفيت العالمة روزالند فرانكلين — التي كانت صُورها المعتمدة على حيود الأشعة السينية لمادة «دي إن إيه» المأخوذة في معمل ويلكينز هي المفتاح للتعرف على تركيب «دي إن إيه» — عام ١٩٥٨، بعد معاناة مع مرض السرطان وهي في السابعة والثلاثين من عمرها، وجائزة نوبل لا تُمنح بعد الوفاة. نشر واطسون وكريك نتائج أبحاثهما عن النموذج اللولبي الكلاسيكي لل «دي إن إيه» عام ١٩٥٣. وكان آخر جزء في اللغز الخاص بتركيب ال «دي إن إيه» قد فُكَّت طلاسمه على يد واطسون، باكتشافه أن أزواج قواعد النيوكليوتيدات، الأدينين مع الثيمين والجوانين مع السيتوسين، لا توفر فقط الدرجات التي تربط أجزاء السلم الملتف لل «دي إن إيه»

معًا، بل توفر أيضًا شفرة للنسْخ الدقيق، وقالبًا لتجميع البروتينات. واستمر كريك في دراسة أزواج القواعد المطلوبة لبروتينات التشفير؛ وأدى ذلك إلى ظهور الاعتقاد الراسخ بأن ««دي إن إيه» يكوِّن «آر إن إيه»، و«آر إن إيه» يكوِّن البروتين.» ويعد اكتشاف تركيب الـ «دي إن إيه» تقدمًا كبيرًا في علم الأحياء، وربما يكون الاكتشاف الأبرز منذ نشْر داروين لكتابه «أصل الأنواع».

(٤) لدينا الكثير من الحمض النووي

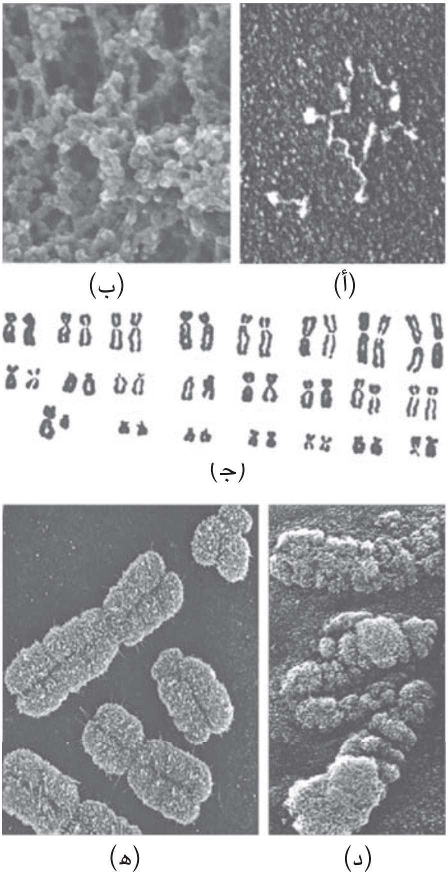
إذا وُضع الـ «دي إن إيه» ثنائي الخيط في كل نواة بشرية في صورة جزيء مفرد، فسيصل طوله إلى نحو متر ونصف. أما المعلومات الوراثية التي يحملها، فهي مخزَّنة بالترتيب حسب أربع قواعد من النيوكليوتيدات — وهي السيتوسين (C) والجوانين (G) والأدينين (A) والثيمين (T) — على طول الحمض. وتشفر مجموعات مكونة من ثلاث قواعد أي حمض أميني (على سبيل المثال، TTA هو شفرة الحمض الأميني الليوسين وTTT هو شفرة الفينيلالانين). وربما يحتاج جين واحد لمئات أو آلاف القواعد لإنتاج بروتين واحد. وفيما يتعلق بالمعلومات المخزنة على طول الـ «دي إن إيه»، فقد نحتاج إلى ٢٠٠ دليل هاتف لطباعة تسلسلات القواعد البالغ عددها ٣ مليارات. لكن كل الجينات البشرية البالغ عددها ٢٣٦٠٠ توجد في نحو سنتيمترين من الـ «دي إن إيه»، وهكذا يكون ٩٨٫٥٪ منه خارج الحسبان. كان يُعتقد أن هذه النسبة هي «فضلة» الـ «دي إن إيه»، لكن لفظة «فضلة» ربما تدل على ضحالة فكر الباحثين الأوائل، ومن ثم يكون أفضل وصف له هو أنه «غير مُشَفِّر» (أي لا يشفِّر الجينات). ولأنه يبدو من غير المحتمل أن تمر الخلية بعناء نسخ أكثر من تسعة أعشار الـ «دي إن إيه» الخاص بها في كل مرة تنقسم فيها دون سبب، يجدر بنا أن نعتقد أن لهذا الجزء الكبير من الـ «دي إن إيه» وظيفةً غير معلومة بدلًا من القول إنه بلا وظيفة. على الأقل يمكن القول إن جزءًا من الـ «دي إن إيه» غير المُشَفر مهم بالتأكيد للخلية؛ حيث وُجد أن الضرر المقصور على الأجزاء غير المشفرة يؤثر في موت الخلية تمامًا مثل حدوث هذا الضرر في الأجزاء المشفرة. تحتوي الأجزاء غير المشفرة من الـ «دي إن إيه» على جينات كاذبة، وهي تسلسلات لم تعُدْ تُستخدم في تكوين البروتينات. وربما تكون هذه بقايا معلومات تراكمت عبر سنوات التطور، وربما كانت غير نشطة لملايين السنين، لكن يمكن إعادة تنشيطها ونسخها بصورة فعالة. وبالتأكيد تمثل بعض أجزاء الـ «دي إن إيه» غير المشفرة عملية تضمين «دي إن إيه» فيروسي من

حالات عدوى سابقة. فبمجرد إصابة الإنسان بعدوى، نادرًا ما يفقد الـ «دي إن إيه» الخاص بالفيروس بشكل كامل عندما يشفى من هذه العدوى، وعبر المقاييس الزمنية الخاصة بالتطور، يمكن أن تصل تلك التجميعات إلى كميات كبيرة تقدَّر بنسبة ٨٪ من الجينوم البشري.

الجينات نفسها عبارة عن تراكيب معقدة لها شفرة بدء (محفزة) موجودة في بداية كل جين، وشفرة خروج (خاتمة) في نهايته. ووسط تسلسلات التشفير (الإكسونات) توجد تسلسلات غير مشفرة دخيلة (الإنترونات) يجب التخلص منها قبل الاستخدام. وبشكل عام، إذا كان لدى أي كائن بدائي جين معين، فستشتمل الكائنات الأكثر تعقيدًا على عدد من الجينات ذات الصلة بشكل يتناسب مع مكانها على المقياس التطوري. وهذا يعني أنه بمرور الوقت عادةً ما تتناسخ الجينات ثم تُطَوِّر تسلسلاتها بشكل منفصل.

(٥) كيفية حزم «دي إن إيه»

حتى يمكن وضع «دي إن إيه» مزدوج الخيط طوله متر ونصف داخل نواة كروية الشكل طولها نحو واحد على ثلاثين ألف من هذا الطول؛ من الواضح أنه يتعين حزم الـ «دي إن إيه» على نحو معقَّد إلى حد كبير. ويجب أن تتيح عملية حزم جزيء بهذا الطول إمكانية الوصول إلى الجينات، وأيضًا تناسخ جزيء «دي إن إيه» بالكامل بحيث يمكن تمرير نسخ دقيقة إلى كل خلية وليدة. عند انقسام الخلية تمر كُتَل منفصلة من جزيء «دي إن إيه» — الموجودة داخل النواة، لكن لا يمكن تمييزها كأجزاء منفصلة — بمستويات أخرى من الالتفاف والالتفاف الفائق، وهي عملية تعرف بالتكثف. ويؤدي هذا إلى إنتاج الكروموسومات المنفصلة التي تعدُّ الصورة المألوفة لمادتنا الوراثية (الشكل ٣-٢(جـ)، (د)، (هـ)). وفي أثناء التكثف الكروموسومي الأخير يتحلل الغلاف النووي وتُوزَّع الكروموسومات على الخلايا الوليدة (انظر الفصل الرابع لمزيد من التفاصيل). يعاد بناء الأنوية في كل خلية وليدة؛ حيث يبدو أن الكروموسومات الجامدة أسطوانية الشكل تفقد هويتها الفردية، وهي تتكثف وتندمج ثانيةً داخل البنية الكلية لأنوية الخلايا الوليدة. وقد أجيبَ على السؤال الخاص بالمكان الذي تذهب إليه الكروموسومات في الأنوية غير المنقسمة (أنوية الطور البيني) بعد قرن من اكتشافها،



شكل ٣-٢: «دي إن إيه» والكروموسومات. (أ) «دي إن إيه» عارٍ وجسيمات نووية تتخذ شكل «خرز على خيط». (ب) ألياف الكروماتين داخل النواة. (ج) مجموعة من الكروموسومات البشرية (المعروفة باسم النمط النووي). (د) الكروموسومات أثناء التكثف النهائي. (هـ) كروموسومات الطور البيني البشرية.

وذلك بفضل تقنية تسمى التهجين الموضعي الفلوري ابتكرها جو جال وماري-لو باردو عام ١٩٦٩. وتتضمن تقنيةٌ مماثلةٌ، تسمى تلوينَ الكروموسوماتِ، مسباراتٍ فلوريةً

عديدةً؛ مما يسمح بتمييز الكروموسومات الفردية داخل أنوية الطور البيني. وتوضح تقنية تلوين الكروموسومات أن كل كرموسوم يشغل مساحة مميزة داخل النواة، عادةً مع وجود زيادات له في الصفيحة النووية. أما عن كروموسومات الطور البيني، فهي تشغل نحو نصف مساحة النواة الداخلية، أما باقي النواة فتشغلها مجموعة من مكونات النواة الأخرى، مثل النُّوَيَّة وأجسام كاخال (لمزيد من المعلومات، انظر الجزء التالي). ومحتويات النواة غير ثابتة على الإطلاق، وهناك تدفق وحركة دائمَين لكل مكونات النواة عبر المسافات الطويلة والقصيرة، وهو ما يتطلب وجود طاقة.

على الرغم من أن الـ «دي إن إيه» يكون «عاريًا» في بدائيات النواة، فإنه في حقيقيات النواة يكون مرتبطًا دائمًا بجزيئات أخرى، ويتم حزمه عبر سلسلة من المراحل. أولًا يتَّحِد الـ «دي إن إيه» البشري مع مجموعات من البروتينات الهيكلية تسمى الهيستونات. وفي المرحلة الأولى من الحزم، يلتف الـ «دي إن إيه» مرتين حول مجموعات مكونة من ثمانية جزيئات من الهيستونات لتكوين تركيب يعرف بالجسيم النووي؛ مما يؤدي إلى ظهور نمط «الخرز على الخيط» (الشكل ٣-٢(أ)). بعدها ترتبط الجسيمات النووية المجاورة بعضها ببعض بواسطة هيستون آخر يسمى إتش١، في صورة متعرجة، فيتكون أحد الألياف الذي يبلغ قطره ١٠ نانومترات. يلتف هذا الليف بعد ذلك في شكل ملف لولبي (أنبوب مجوف قطره ٣٠ نانومترًا) يسمى الكروماتين. والكروماتين هو المكون الأساسي المعنِيُّ بحزم الـ «دي إن إيه» في حقيقيات النواة (الشكل ٣-٢(ب))، ويوجد في شكلين هما الكروماتين المتباين والكروماتين الحقيقي. يتميز الكروماتين المتباين بأنه أكثر تكثفًا؛ مما يؤدي إلى تكون لون أكثر قتامة، ويكون موزعًا بشكل محيطي داخل النواة (الشكل ٣-١(أ)). وأغلب الـ «دي إن إيه» داخل الكروماتين المتباين له تسلسلات قاعدية نيوكليوتيدية قصيرة تتكرر آلاف المرات (الـ «دي إن إيه» التكراري) وربما تكون له وظيفة تركيبية وليست وراثية، وهي تثبيت الـ «دي إن إيه» داخل النواة. على النقيض يكون الكروماتين الحقيقي أقل تكثفًا، ومن ثم ينتج لونًا أقل قتامة، ويكاد يشتمل على كل الجزء النشط وراثيًّا من الـ «دي إن إيه». وعندما تخضع كروموسومات الطور البيني للتكثف النهائي قبل الانقسام مباشرةً، يكوِّن الكروماتين المتباين والحقيقي كتلًا متبادلة على طول الكروموسومات، وهذه يمكن صبغها لإنتاج نموذج شرائط متسق. وتوفر هذه السلسلة الطولية من التقسيمات الفرعية «خارطة طريق»، تسمح للجينات الفردية بأن توضع بشكل دقيق ليس فقط في كروموسومات معينة، ولكن في مواضع معينة

على طول الكروموسوم. وفي أثناء التكثف النهائي للكروموسومات يخضع الكروماتين لخطوات أخرى من الطي والالتفاف والالتفاف الفائق؛ مما يقلل إلى حد كبير من الطول الإجمالي للـ «دي إن إيه»، بحيث تصل نسبة الحزم له في أي كروموسوم عند الانقسام ١٠ آلاف إلى واحد (الشكل ٣-٢(ج)، (د)، (هـ)). إذا أردت تمثيلًا دقيقًا لتقدير هذا التنظيم الرائع، فأحضر حبل قفز طوله نفس طول ملعب كرة قدم، وقم بطَيِّه حتى يصبح طوله الإجمالي نحو نصف بوصة. وقد أوضحت التقنيات الحديثة أن أكبر الكروموسومات البشرية (الكروموسوم ١) به «دي إن إيه» مكون من ٢٤٦ زوجًا قاعديًّا، وقد تم الربط بين الخلل في هذا التسلسل وبين أكثر من ٣٥٠ مرضًا بشريًّا، بما في ذلك أمراض السرطان والاختلالات العصبية والأمراض المتعلقة بالنمو.

والآن بعد تحديد تسلسل الجينوم بالكامل، ربما يُعتقد أن الكروموسومات نفسها قد تصبح أقل أهمية؛ لأنه يمكن تحليل الـ «دي إن إيه» الخاص بأي فرد ومقارنته مع «دي إن إيه» طبيعي وتشخيص المشكلات بواسطة الكمبيوتر. وجدير بالذكر أنه وقت تأليف هذا الكتاب لم يُحدَّد تسلسل الـ «دي إن إيه» إلا لسبعة أشخاص فقط على مستوى العالم. ومن بين هؤلاء كريج فينتر، الرائد في مجال فك شفرة الـ «دي إن إيه»، وجيمس واطسون (وهو أمر متوقع بالطبع)، وكورِيَّان وصيني ويوروبي (أحد أفراد مجموعة عِرْقية من نيجيريا) وإحدى ضحايا سرطان الدم. وقد كانت تكلفة أول تحديد لأول تسلسل جينوم بشري تم عام ٢٠٠٣ نحو ٥٠٠ مليون دولار، وتكلفت أحدث محاولة لذلك ما يقرب من ٢٥٠ ألف دولار. وحتى تتم هذه العملية كإجراء تشخيصي متاح، يجب أن تكون التكلفة المستهدفة ألف دولار، وهو أمر قد يكون متاحًا تقنيًّا في المستقبل القريب. لكن العائق الأساسي للاستخدام الطبي للجينوم هو أن الأمراض مثل السرطان أو السكر أو ألزهايمر تحدث دائمًا بسبب تنوعات عديدة في الـ «دي إن إيه»؛ مما يصعِّب تحديد أهداف واضحة للمؤشرات التشخيصية أو التدخل العلاجي، وهو ما يقوِّض بالتبعية فكرةَ وجود طب مخصص قائم على الجينوم الفردي — على الأقل في الوقت الحاضر. مؤخرًا، أعلنت مؤسسة ويلكام عن مشروع لتحديد تسلسل ألف جينوم، من مزيج من أفراد أصحاء وآخرين يعانون من مجموعة متنوعة من الحالات المرضية؛ مما يتيح إجراء مقارنات مهمة من الناحية الإحصائية.

(٦) النُّوَيَّة

اكتُشِفَ وجود أجسام منفصلة داخل النواة لأول مرة على يد فيليس فونتانا عام ١٧٧٤، وأطلق عليها اسم «نويات». والنُّوَيَّات هي أكبر الأجسام المميزة الموجودة داخل النواة، وكل نواة تحتوي على خمسٍ منها بحد أقصى، وهي مرئية بشكل واضح باستخدام الميكروسكوب الضوئي دون حاجة لتلوين محدد. تتكون النُّوَيَّات من مزيج من البروتينات والأحماض النووية التي تظهر عبر الميكروسكوب الإلكتروني (الشكل ٣-١(ج)) منظَّمةً في تركيب داخلي «ثلاثي المكونات»، ومتمثلةً في مركز ليفي ومكون ليفي كثيف ومكون حُبيبي. والوظيفة الأساسية للنويات هي إنتاج الريبوسومات، ويعكس التركيب الثلاثي لها الأحداث الثلاثة التي تحدث فيها؛ وهي: نسخ «آر إن إيه» الريبوسومي (انظر الفصل الرابع)، ومعالجة «آر إن إيه» الريبوسومي، وتجميع الريبوسومات. ويوجد الـ «دي إن إيه» المسئول عن تلك العمليات على خمسة كروموسومات بشرية مختلفة عند الانقسام في مواضع تسمى المناطق المنظمة للنويات. تتجمع تلك المناطق معًا بعد الانقسام لتُكون ثلاث أو أربع نويات؛ حيث يتم نسخ الجينات الريبوسومية والتجميع الجزيئي للوحدات الفرعية الريبوسومية، التي تكون جاهزة للنقل من النواة. إن هذا التركيز للجينات وآليات النسخ والمعالجة والتجميع في مكان واحد يسمح بمعدلات إنتاج هائلة؛ فانقسام الخلايا البشرية يُنتج عشرة ملايين ريبوسوم في أقل من يوم؛ لذلك، فإن النُّوَيَّةَ مصنعُ ريبوسومات يتميز بالكفاءة والجودة العاليتين.

نظرًا لمتطلبات إنتاج الريبوسومات، فإن النُّوَيَّة حساسة بدرجة ملحوظة لأي مصدر ضغط قد تتعرض له الخلية. إن الحرارة والبرودة والضغط الأسموزي ومجموعة متنوعة من العقاقير كلها تغير من تركيب النُّوَيَّة، وهكذا الحال فيما يتعلق بالعدوى الفيروسية وسوء التغذية. وحتى تعرف أكانت إحدى الخلايا صحيحة أم لا، افحص النُّوَيَّة أولًا.

(٧) أجسام كاخال والسنيربوسومات والسبليسوسومات

في عام ١٩٠٦، تقاسم رامون إي كاخال من مدريد وكاميلو جولجي من بافيا جائزةَ نوبل لعملهما حول تركيب الجهاز العصبي؛ فقد اكتشف جولجي الجهاز الذي حمل اسمه، في حين اكتشف كاخال أجسامًا ذات صبغة كثيفة قريبة من النُّوَيَّة، أسماها في البداية أجسامًا مُلحَقة، ثم أُطلق عليها لاحقًا الأجسام الملفوفة بسبب الطبيعة الملفوفة للبروتين

الأساسي الخاص بها الذي يدعى كويلين. وفي عام ١٩٩٩، اقترح جو جال تسميتها أجسام كاخال. تحتوي أجسام كاخال أيضًا على أجسام تسمى أجسام الجوزاء (وهو اسم مشتق من برج الجوزاء في إشارة للشبه الكبير بينها وبين أجسام كاخال)، والأجسام التي أطلق عليها جال اسم سبليسوسومات وسنيربوسومات (وهي تشبه الأجسام الملفوفة لكنها مقصورة على أنوية خلايا بويضات البرمائيات)، وكلها تشترك في معالجة «آر إن إيه» في النواة بعد النسخ. وتحتوي السنيربوسومات على بروتينات نووية ريبوسومية صغيرة، في حين أن السبليسوسومات هي مواضع تضفير الـ «آر إن إيه». في الأعوام القليلة الماضية، اكتُشِفَ العديد من الأجسام الأخرى الموجودة داخل النواة، وإن كان فهْمنا لوظيفتها الحيوية ما زال محدودًا. ومن أمثلة تلك الأجسام «أجسام ابيضاض السلائف النقوية» (التي تسمى أيضًا أجسام كريمر)، وتجمعات الحبيبات بين الكروماتينية، وتجمعات الحبيبات بين الكروماتينية المتوازية والكلاستوسومات.

(٨) تنظيم الجزء الداخلي للنواة

لقد اتضح من خلال أبحاث حديثة نسبيًّا أن النواة ليست مجرد مخزن للحمض النووي «دي إن إيه»، وأنها متنوعة وديناميكية مثل السيتوبلازم فيما يتعلق بالمحتوى والنشاط. والفصل بين العضيات الفردية للسيتوبلازم من خلال الأغشية يسمح بعمليات التحليل والفصل الكيميائية الحيوية الروتينية. غير أن الفصل بين المكونات المختلفة للنواة عملية أصعب؛ إذ لا توجد مثل تلك المكونات الفرعية «ذات الحدود»، مع أن الكثافة العالية للنوية تسمح بفصلها عن الأجزاء النووية المجزَّأة باستخدام مسبار صوتي. ومن نقطة البداية هذه وباستخدام التحليل الطيفي للكتلة، اكتُشِف نحو ٧٠٠ بروتين نووي بشري حتى الآن في مشروع بحثي أوروبي يرأسه آنجاس لاموند في جامعة دندي.

تشغل كروموسومات الطور البيني نحو نصف المساحة الكلية للنواة وتنفصل بعضُها عن بعضٍ من خلال الفراغ البيني فيما بينها، الممتلئ بالبلازما النووية، وهي عبارة عن سائل لزج، وهي المقابلة للسيتوبلازم خارج النواة. ونحن نعرف أن هذه الكروموسومات — علاوة على أن لها «نطاقات» خاصة بها — تتحرك في الجزء الداخلي للنواة. ويغلب وجود الكروموسومات الغنية بالجينات (التي تحتوي على كروماتين حقيقي أكثر وتحمل غالبية الجينات الفاعلة) في الأجزاء المركزية من النواة؛ حيث يحدث أغلب النشاط الخاص بعملية النسخ؛ لذا فإن الكروموسومات الفقيرةَ الجينات

(التي تحتوي على كروماتين متباين أكثر) توجد بشكل محيطي أكثر، وتكون مجاورة للجزء الداخلي من الغلاف النووي؛ حيث توفر بروتينات الصفيحة النووية شبكة ليفية مثالية لإرساء المكونات النووية. إذا وُجد خلل في الصفيحة النووية، فربما يضل الكروماتين غير الفعال وراثيًّا الراسي بشكل طبيعي طريقَه في منطقة نشطة من حيث النسخ في النواة، ومن ثم يُعبَّر عنه بصورة غير مناسبة كما هو الحال في بعض الأمراض التي تسمى أمراض الصفيحة النووية؛ مثل ضمور العضلات الدوشيني.

على الرغم من أن الميكروسكوب الإلكتروني قد مكنَنَا من الحصول على الكثير من المعلومات عن نشاط السيتوبلازم، فإنه كان أقل نجاحًا نسبيًّا فيما يتعلق بالنواة في هذا الشأن. يرجع هذا إلى الطبيعة الليفية والحَزْم الكثيف لمحتويات النواة، التي تكاد تجعل من المستحيل متابعة امتداد كروماتين عبر أي مسافة في القطاعات الأرفع المطلوبة للميكروسكوب الإلكتروني النافذ. أَضِفْ إلى ذلك الحجمَ الكبير للنواة (الذي يبلغ ألف مرة حجم أي ميتوكوندريا)، الذي سيحتاج قطْع ما يتراوح بين ٢٠٠ إلى ٣٠٠ مقطع متسلسل، وتجميعها وتصويرها نحو ١٠٠ صورة لكل مقطع قبل محاولة أي إعادة تجميع ثلاثي الأبعاد، وهي مهمة غير ممكنة الآن. هناك أساليب جديدة مثل الإزالة الانتقائية للمكونات التي من الممكن أن تبسط الأمور. فيمكن رؤية تركيب ليفي من خلال الميكروسكوب الإلكتروني الماسح بعد الإزالة الكيميائية الحيوية لكلٍّ من «دي إن إيه» والكروماتين. وتسمى تلك الشبكة من الألياف التي تمر عبر النواة في القطاعات الأكثر سُمكًا بالمصفوفة أو السقالة النووية (الشكل ٣-١(ج)). وعلى الرغم من أن هذا النوع من الأساليب كان مَثارًا للجدل في البداية؛ لأن البروتوكولات الكيميائية الحيوية المستفيضة أثناء الإعداد قد تؤدي إلى إنشاء تراكيب جديدة (اصطناعية) بدلًا من الكشف عن التنظيم الأصلي؛ فإن فكرة وجود شبكة مدعِّمة ليفية تمر عبر الجزء الداخلي للنواة (الهيكل النووي) مقبولة الآن على نطاق واسع.

الفصل الرابع

حياة الخلايا

(١) دورة حياة الخلية

تتطلب الآليات الفعلية لانقسام الخلية، وفقًا لما يراه ديك ماكينتوش الأستاذ بجامعة دينفر، تعليماتٍ أكبر بكثير مما هو مطلوب لتصميم صاروخ للسفر إلى القمر أو كمبيوتر فائق. بدايةً تحتاج الخلية لمضاعفة كل جزيئاتها؛ أي «دي إن إيه» و«آر إن إيه» والبروتينات والدهون وغير ذلك. على مستوى العضيات، هناك حاجة لمضاعفة عدة مئات من الميتوكوندريا ومساحات كبيرة من الشبكة الإندوبلازمية وأجسام جولجي جديدة وتراكيب الهيكل الخلوي وملايين الريبوسومات، بحيث تكون لدى الخلايا الوليدة المصادر الكافية كي تنمو ثم تنقسم. تمثل كل تلك العمليات «دورة حياة الخلية». تنقسم بعض الخلايا بشكل يومي، في حين تعيش أخرى لعقود دون أن تنقسم. وتنقسم دورة حياة الخلية إلى أطوار؛ بدءًا بالطور البيني، وهي الفترة بين انقسامات الخلية (التي تستغرق حوالي ٢٣ ساعة)، والطور الخيطي (الانقسام الخيطي)، وهي العملية الفعلية لانقسام الخلية الأصلية إلى خليتين وليدتين (وتستغرق نحو ساعة). ينقسم الطور البيني إلى ثلاثة أطوار متمايزة، وهي: طور النمو الأول (يستغرق من ٤ إلى ٦ ساعات)، وطور البناء (يستغرق ١٢ ساعة)، وطور النمو الثاني (يستغرق من ٤ إلى ٦ ساعات). وبشكل عام، تستمر الخلايا في النمو عبر الطور البيني، لكنَّ تناسُخ الـ «دي إن إيه» يكون مقصورًا على طور البناء. وفي نهاية طور النمو الأول توجد نقطة تحقق. إذا كانت مستويات الطاقة والمواد الغذائية غير كافية لتكوين الـ «دي إن إيه»، تتحول الخلية إلى طور يسمى طور الراحة. وفي عام ٢٠٠١، نال تيم هانت وبول نيرس وليلاند هارتويل جائزة نوبل لعملهم على اكتشاف كيفية التحكم في دورة حياة الخلية. وقد اكتشف تيم هانت مجموعة من البروتينات تسمى السيكلينات، وهي تتراكم أثناء أطوار محددة في

دورة حياة الخلية. وبمجرد الوصول للمستوى الصحيح، «يُسمح» للخلية بالتقدم إلى الطور التالي، ويتم التخلص من السيكلينات. تبدأ السيكلينات في التراكم ثانيةً، وتتقدم لمستويات معينة عند كل نقطة في الدورة، وتسمح بالتقدم للطور التالي فقط إذا تم الوصول لمستوى السيكلينات الصحيح.

(٢) الانقسام الخيطي

ما إن تستعدَّ الخلية للانقسام حتى تدخل في طور دورة الحياة الذي يسمى طور الانقسام الخيطي (الميتوزي)، الذي ينقسم إلى خمسة أطوار أخرى؛ هي: التمهيدي، وما قبل الاستوائي، والاستوائي، والانفصالي، والنهائي. الطور الأول هو الطور التمهيدي، وفيه تتكثف الكروموسومات كي تصبح تراكيب مستقلة. أما في الطور الاستوائي الأول، فيتحلل الغشاء النووي وتصبح النُّوَيَّات غير مستقلة. وتصبح الكروموسومات الآن مضغوطة وملتفة وفائقة الالتفاف، مع تكثفها في تراكيب زوجية مرئية بشكل واضح تشبه السجق (انظر الشكل ٣-٢(ج)، (د)، (هـ))، كلٌّ منها مكون من اثنين من الكروماتيدات، يتصل أحدها بالآخر عند نقطة تسمى القسيم المركزي (السنترومير). ويوفر القُسيم المركزي موقع الارتباط بمغزل الانقسام الخيطي (الإطار الأنيبيبي الدقيق الذي يُحدث انفصال الكروموسوم إلى خلايا وليدة) عند تركيب يسمى الحيز الحركي. ويتكون مغزل الانقسام الخيطي من الأنيبيبات الدقيقة السيتوبلازمية المنظمة من خلال زوج من السنتريولات، الذي نُسخ ونُقل من قبل إلى إحدى نهايتي الخلية (كما أوضحنا في الفصل الثاني). وبهذا يكتمل طور ما قبل الاستوائي الذي يتبعه الطور الاستوائي؛ حيث تمارس الأنيبيبات الدقيقة لمغزل الانقسام الخيطي ضغطًا على الكروموسومات لمحاذاتها داخل مركز المغزل نفسه؛ حيث تكوِّن «الصفيحة الاستوائية».

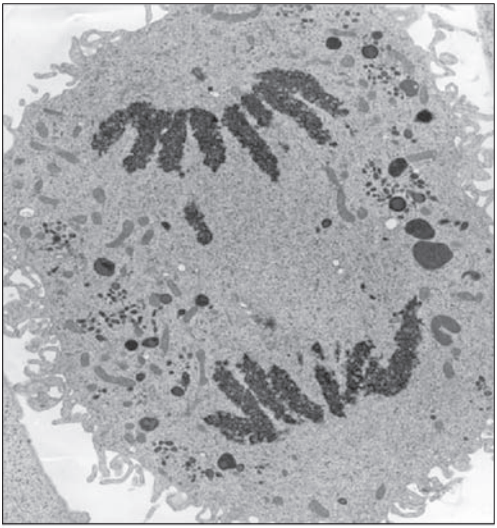
الطور التالي هو الطور الانفصالي، وفيه ينفصل كروماتيد واحد من كل كروموسوم، ويتحرك للأطراف المقابلة من مغزل الانقسام الخيطي (الشكل ٤-١). ويتم ذلك من خلال تقصير طول الأنيبيبات الدقيقة التي تمتد من الحيِّز المكاني إلى قطبي المغزل، وإطالة الأنيبيبات الدقيقة التي تمتد من أحد طرفي المغزل للطرف الآخر يؤدي إلى انزلاق الأنيبيبات المتجاورة بعضها فوق بعض. ويكمل وصول كل مجموعة من الكروماتيدات إلى قطبي المغزل المرحلة الأخيرة من عملية الانقسام الخيطي، وهي الطور النهائي. ولإكمال عملية الانقسام الخاصة بالخلية كلها إلى خليتين وليدتين، تتكون حلقة متقلصة من

الخيوط الأكتينية حول منتصف الخلية؛ مما يؤدي إلى انفلاق السيتوبلازم إلى نصفين بما يشبه الحزام الذي يضيق أكثر فأكثر، وهي عملية تسمى الانقسام السيتوبلازمي (انظر الشكل ٤-١(ب)). وبمجرد انفصال الخلايا الوليدة، تبدأ كروموسوماتها في الاسترخاء ويُلغى تكثفها وتعود لتكوينها في الطور البيني كجزء من النواة المتكونة حديثًا. ويتكون غلاف نووي جديد على سطح الكروموسومات غير المتكثفة التي تحمل بالفعل المكونات البنائية للمسام النووية على أسطحها. وبهذا تكتمل عملية الانقسام الخيطي، وتدخل الخلية الطور البيني ثانيةً، لتبدأ ثانية عملية المضاعفة من أجل الانقسام التالي، أو لتترك دورة حياة الخلية، وتبدأ رحلة تمايز للقيام بوظيفة نسيجية متخصصة كما سنوضح في الفصل الخامس.

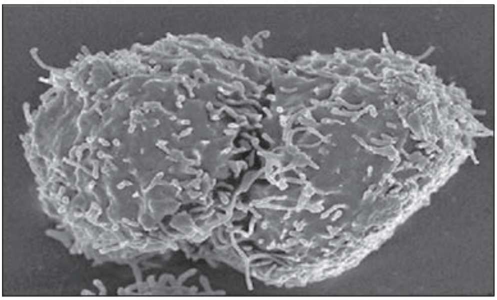
(٣) الانقسام الاختزالي

الانقسام الاختزالي (الميوزي) هو انقسام يُختزَل فيه عدد الكروموسومات إلى النصف، وهي عملية تستخدمها الكائنات متعددة الخلايا لإنتاج خلايا خاصة (الخلايا التكاثرية) بها نسخة واحدة من الـ «دي إن إيه» (أحادية الصبغ)، وتكون على استعداد للاندماج مع خلية تكاثرية أخرى لإنتاج خلية (لاقحة) مكونة من نسختين طبيعيتين من الـ «دي إن إيه» (ثنائية الصبغيات)، التي سينمو منها الجنين ويصبح كائنًا جديدًا. ويمكن أن تكوِّن الخلايا الجنسية حيوانات منوية أو بويضات كما في معظم الحيوانات، أو حبوب لقاح وبويضات كما في النباتات، أو الأبواغ كما في أشكال الحياة الأخرى؛ مثل الفطريات. يُعرَف خلْق كائن جديد باندماج خليتين جنسيتين من كائنين مختلفين بالتكاثر الجنسي. والنباتات بطبيعة الحال لا تعتمد على هذه العملية مثل غالبية الحيوانات؛ حيث تتاح لها طرق للتكاثر اللاجنسي. ويخرج عن نطاق هذا الكتاب التناول المستفيض للعواقب الوراثية للتكاثر الجنسي، لكن يكفي القول إن المزج المستمر للجينات الذي يحدث بهذه الطريقة يوفر التنوع الذي تدفع به ضغوط الانتخاب الطبيعي عملية التطور.

آليات الانقسام الاختزالي بسيطة نسبيًّا: يتم إتمام دورتين من الانقسام الكروموسومي دون وجود دورة من نسْخ الـ «دي إن إيه» فيما بينهما. وبانقسام خلية ثنائية الصبغيات مرتين، تُنتج أربع خلايا تكاثرية أحادية الصبغ. ويبدأ الانقسام الاختزالي باقتراب الكروموسومين المتشابهين (المتماثلين) — واحد من الأم والآخر من الأب — في الخلية ثنائية الصبغيات أحدهما من الآخر؛ حيث يمكن أن يحدث «تبادل»



(أ)



(ب)

شكل ٤-١: انقسام الخلية. (أ) مقطع لخلية أثناء الطور الانفصالي، وفيه تُسحب مجموعة من الكروماتيدات تجاه كل قطب من خلال مغزل الانقسام الخيطي. (ب) خليتان وليدتان تبدآن في الانفصال عند نهاية الانقسام و«تنشق» إحداهما عن الأخرى مخلِّفتَينِ أخدودًا مركزيًّا.

الـ «دي إن إيه»، وذلك في عملية تسمى العبور. يفصل الانقسام الأول أحد زوجي الكروموسومات إلى خليتين وليدتين جديدتين تنقسمان بشكل مباشر؛ مما يؤدي إلى إنتاج أربع خلايا تكاثرية تشتمل على نصف مكون الـ «دي إن إيه» الأصلي (الخلية أحادية الصبغ). والآليات الجزيئية للانفصال الكروموسومي من خلال الأنيبيبات الدقيقة للمغزل في الانقسام الاختزالي تكاد تكون هي نفسها المستخدمة في الانقسام الخيطي. ومن الناحية العددية، يفوق إنتاج الحيوانات المنوية كثيرًا إنتاج البويضات؛ حيث ينتج الذكر صاحب القدرة على الإخصاب ١٠٠٠ حيوان منوي في الوقت الذي تستغرقه ضربة قلب واحدة، في حين تولَد الأنثى بنحو ٥٠٠ بويضة تستمر معها على مدار الحياة.

(٤) تناسخ الـ «دي إن إيه»

قبل انقسام الخلية، يجب أن تُنتج نسختين من الحمض النووي «دي إن إيه» الخاص بها، واحدة لكل خلية وليدة. يُفصَل بين سلسلتي الـ «دي إن إيه» المأخوذتين من الخلية الأم، ويتم عمل النُّسَخ باستخدام سلسلتي الـ «دي إن إيه» الأصليتين كقالب. وحيث إن قواعد النيوكليوتيدات ترتبط كما يلي: الأدينين (A) مع الثيمين (T) والجوانين (G) مع السيتوسين (C)، فإنه إذا كان لإحدى السلسلتين تسلسل ATCG، فإن السلسلة الجديدة سيكون لها التسلسل TAGC. وسيكون تسلسل السلسلة القديمة المقابلة TAGC والسلسلة الجديدة ATCG. بهذه الطريقة، يتم تكوين نسختين متطابقتين من أي تسلسل «دي إن إيه». ويسمى هذا بالتناسخ شبه المحافظ، وعادةً ما يوفر نسخة مطابقة. وأي أخطاء في النسخ تنتج طفرات؛ مما يؤدي إلى تغيرات في الرسالة الوراثية التي تنتقل إلى الخلايا الوليدة. ويتكون الـ «دي إن إيه» في فترة واحدة متواصلة تستغرق نحو ثلث الوقت الذي تحتاج إليه أي خلية جديدة قبل أن تنقسم ثانيةً (دورة الخلية). في البكتيريا، قد تستغرق دورة الخلية بضع دقائق فقط، وساعتين في حقيقيات النواة البسيطة مثل الخميرة. في المقابل، تستغرق معظم دورات حياة الثدييات نحو ٢٤ ساعة. وهناك نسبة صغيرة فقط من الخلايا في الجسم البشري تنقسم يوميًّا. على سبيل المثال، تتكون طبقة جديدة من خلايا الجلد يوميًّا، ويبطَّن سطح الأمعاء بشكل مستمر ببطانة جديدة، لكن بعض الخلايا العصبية تستمر طوال عمرنا. عندما تكون هناك حاجة لإتمام عملية تناسخ الـ «دي إن إيه»، فإنها تحدث في نحو ١٠٠ «مصنع تناسخ» موزعة عبر النواة. وتُغذَّى آلة التناسخ بالـ «دي إن إيه» تمامًا مثلما يوضع الفيلم في شاشة العرض السينمائي؛ ليخرج الـ «دي

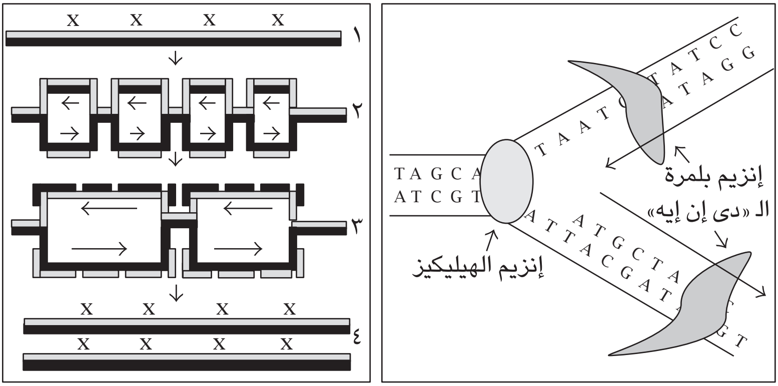
إن إيه» بعد ذلك على هيئة فيلمين. إذا أردنا وصف ما يحدث على المستوى الجزيئي بدقة، فسنحتاج كتابًا حجمه ضعف حجم الكتاب الذي بين أيدينا، لكننا سنعرض فيما يلي نظرة سريعة على العملية الكلية لانتقال المعلومات الوراثية بين الخلايا.

المتطلب الأول هو فصل سلسلتي حلزون الـ «دي إن إيه» لإنتاج قوالب لتكوين السلسلتين الجديدتين، واحدة لكل نصف من نصفي الـ «دي إن إيه» الأصلي. يكون هذا بسيطًا (نسبيًّا) في بدائيات النواة؛ حيث يبقى الـ «دي إن إيه» عاريًا في الخلية. أما في حقيقيات النواة، فستأخذ وقتًا أطول بكثير كي يحدث تناسخ الـ «دي إن إيه» بدءًا من نهاية واحدة فقط، بحيث يُحَل الـ «دي إن إيه» بفعل إنزيم يسمى الهيليكيز في نحو ١٠٠٠ موضع مختلف على طول الحمض. وإذا نظرنا إلى الجانب الهندسي لهذه العملية باستخدام قطع من الخيط الملتف، فسنجد أن الأمر يتطلب قطع سلسلة من الحلزون المتصل قبل إمكانية حل جزء قصير من الـ «دي إن إيه» مزدوج السلسلة. بعدها يحدِّد الإنزيم الأساسي للتناسخ (إنزيم بلمرة الـ «دي إن إيه») سلسلتي الـ «دي إن إيه» المفتوحتين عند «شوكات التناسخ» هذه، ويضيف قواعد نيوكليوتيدات جديدة (بالترتيب الصحيح) للسلاسل الجديدة بمعدل ١٠٠ قاعدة في الثانية (الشكل ٤-٢). ويمكن أن تقوم البكتيريا بهذا بمعدلات أسرع تصل حتى ١٠٠٠ قاعدة في الثانية. ومع المعدل السريع، فإن عملية التناسخ تكون دقيقة جدًّا، وذلك في وجود إنزيمات لمراجعة وتصحيح أي نيوكليوتيد غير مطابق، مع حدوث خطأ واحد فقط في الغالب في كل مليار نيوكليوتيد.

(٥) النسخ

النسخ هو الخطوة الأولى في العملية التي تُنتج فيها المعلومات الوراثية بروتينات جديدة. تُستخدم إحدى سلسلتي الـ «دي إن إيه» (المعروفة بسلسلة التشفير) كقالب لتكوين تسلسل «آر إن إيه» («آر إن إيه» رسول؛ الشكل ٤-٣) يُستخدم بعد ذلك كقالب لإنتاج البروتينات.

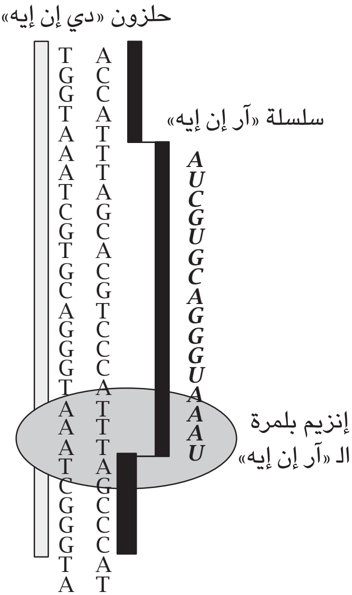
بشكل مماثل لما يحدث في عملية التناسخ، يجمَّع الـ «آر إن إيه» على طول قالب الـ «دي إن إيه» من خلال إنزيم بلمرة الـ «آر إن إيه» بدلًا من إنزيم بلمرة الـ «دي إن إيه». ويَستخدم الـ «آر إن إيه» الرسول أيضًا قاعدة نيوكليوتيدية مختلفة هي اليوراسيل بدلًا من الثيمين في حالة الـ «دي إن إيه». وقبل أن يخرج الـ «آر إن إيه» المنسوخ حديثًا



(ب) (أ)

شكل ٤-٢: تناسخ الـ «دي إن إيه»: (أ) شوكة تناسخ. يحل إنزيم الهيليكيز سلسلتي الـ «دي إن إيه» بحيث يمكن نسخ كل سلسلة منهما. وتجمع إنزيمات بلمرة الـ «دي إن إيه» — واحد لكل سلسلة — السلاسل المكملة في الاتجاهات العكسية (انظر اتجاه الأسهم). في البكتيريا، تكون سلاسل الـ «دي إن إيه» متواصلة ودائرية، بحيث يبدأ التناسخ عند نقطة ما، ويبدأ بشكل دائري حتى يكمل جزيء الـ «دي إن إيه» بأكمله. (ب) في الخلايا الحيوانية، يبدأ التناسخ بشكل متزامن في العديد من النقاط. في شكل رقم ١، يوجد «دي إن إيه» مزدوج السلسلة (واحدة باللون الرمادي والأخرى باللون الأسود) يوضح الأماكن التي تبدأ فيها عملية التناسخ (X). تبدأ إنزيمات بلمرة الـ «دي إن إيه» في نسخ السلسلتين في الاتجاه المشار إليه بالأسهم (٢، ٣). تنسخ عدد من إنزيمات بلمرة الـ «دي إن إيه» كل سلسلة؛ مما يؤدي إلى تجزئة سلسلة الـ «دي إن إيه» المكونة حديثًا (٣). ومع نمو فقاعات التناسخ ترتبط هذه الأجزاء بعضها ببعض، وتُفحص من أجل ضمان الدقة؛ وذلك لتكوين نسختين متطابقتين من الـ «دي إن إيه» الأوَّلي (٤).

خارج النواة، يغطَّى طرفه الأمامي ويثبَّت ذيل بطرفه الخلفي. تُزال أجزاء تسلسل الـ «دي إن إيه» المنسوخ غير المشفِّرة، وذلك في عملية تسمى تضفير الـ «آر إن إيه». يوسَم الـ «آر إن إيه» الرسول الجديد بالبروتينات التي ستنقله إلى مسام نووية قبل تمريره إلى السيتوبلازم؛ حيث سيرتبط بريبوسوم لتكوين الآلية الخاصة بتكوين بروتين جديد.



شكل ٤-٣: إنزيم بلمرة الـ «آر إن إيه» عبارة عن مجموعة كبيرة من البروتينات، ويرتبط بمناطق معينة في بداية الجينات. ويفكك الإنزيم حلزون الـ «دي إن إيه» وينسخ سلسلة واحدة لتكوين سلسلة «آر إن إيه» مكملة. وتختلف الجزيئات السكرية الموجودة في الـ «آر إن إيه» عنها في الـ «دي إن إيه». ثلاث قواعد من الأربع متشابهة (A وC وG)، لكن U (اليوراسيل) يحل محل T. ومع تحرك إنزيم بلمرة الـ «آر إن إيه» على طول الـ «دي إن إيه»، تتجمع سلاسله ثانيةً لتكوين الحلزون.

مع وضوح آليات عملية النسخ، فإن كيفية اختيار الجينات عملية أقل وضوحًا. فقد شغلت ظاهرة «التعبير الجيني» أذهان عدد كبير من علماء الأحياء الجزيئية عدة عقود. فغالبًا ما يُعبَّر عن الجينات الأساسية المطلوبة للحفاظ على الخلية في ترتيب عامل جيد (جينات التدبير المنزلي)، لكن العديد من الجينات الأخرى ستكون مطلوبة فقط في أوقات معينة أثناء حياة الكائن. بعض الجينات، مثل جزيئي بروتين الجلوبين المطلوبينِ لتكوين الهيموجلوبين، تكون مطلوبة بكميات كبيرة بحيث تتحول كرات الدم الحمراء لإنتاج ٩٠٪ من بروتينات الجلوبين. ويمكن أيضًا للخلية أن تُشغِّل أو تُعطِّل الجينات بشكل

معقَّد جدًّا، كما أن إنتاج أو عدم إنتاج البروتينات والإنزيمات هو طريقة الخلية الوحيدة للاستجابة لأي تغيير في الظروف. لدينا نحو ٢٠٠ نوع مختلف من الخلايا في أجسامنا، كلها لها وظائف متخصصة. تنتج تلك الخلايا المتمايزة من جينات مختلفة تم تشغيلها أو تعطيلها في أنسجة مختلفة. والخلايا أيضًا يجب أن تكون قادرة على الاستجابة بشكل سريع للتغيرات الخارجية، وذلك بتشغيل جينات أو تعطيلها. وهذه العملية يتم التحكم فيها من خلال مجموعة مكونة من نحو ٣٠٠٠ بروتين مختلف تسمى عوامل النسخ. وتحتاج بعض الجينات إلى العديد من تلك العوامل، في حين تحتاج أخرى إلى القليل منها. توجد عوامل النسخ في السيتوبلازم، ويجب أن تدخل النواة للوصول لجيناتها. وعوامل النسخ المطلوبة للاستجابات السريعة تدخل وتخرج من المسام النووية؛ مما يبقي على وجود حالة دائمة من الجاهزية والاستعداد.

(٦) حركة الخلايا

إن معظم ما نعرفه عن آليات حركة الخلايا يرجع للمشاهدات الخاصة بالخلايا الليفية في المزارع النسيجية. تتحرك الخلية بمد طرف أمامي عريض، يسمى القدم الصفائحية (انظر شكل ١-٣(ج))، يتحرك عن طريق دورة من الاقتراب والابتعاد لغشاء الجانب السفلي للسطح السفلي، وهي حركة تشبه حركة المد القادم وهو يضرب الشاطئ. يشتمل السطح العلوي لتلك القدم على ثنيات، وهي عبارة عن موجات نشطة من الغشاء الملتف، تتدفق تجاه مؤخرة الخلية. ويُنتَج كل هذا النشاط تحت غشاء الخلية بإضافة وحدات فرعية للأطراف الأمامية لشبكة متفرعة من الخيوط الأكتينية. وفي مؤخرة الخلية، تتحلل الخيوط الأكتينية، وتكون مستعدة لإعادة استخدامها في مقدمة القدم الصفائحية. والزوائد إصبعية الشكل التي تسمى الأرجل الكاذبة الخيطية (المماثلة للزغيبات) «تتحسس» الفجوات بين الخلايا؛ مما يسمح للخلايا الليفية بالحركة عبر النسيج الصلب. وهذه الهجرة عبر الأنسجة طبيعية جدًّا فيما يتعلق بالخلايا الليفية وخلايا كرات الدم البيضاء، وهي تقوم بمهامها الطبيعية المتعلقة بصيانة الخلايا والدفاع المناعي، لكنها في الوقت نفسه تمثل المشكلة الكبرى في السرطان. فالأورام تنتج عن فقدان القدرة على التحكم في انقسام الخلايا في مكان ما بالجسم. فإذا بَقِيَت كتلة الخلايا المنقسمة حديثًا في مكان محدد، فإن الورم الناتج سيكون حميدًا، ويمكن إزالته بنجاح بالجراحة أو القضاء عليه بالعلاج الإشعاعي. المشكلة الكبرى مع السرطان هي

الانتشار؛ حيث تنفصل الخلايا من الورم الأساسي وتخترق النسيج المحيط وتصل في النهاية إلى مجرى الدم؛ حيث تنتج أورامًا ثانية في أي مكان بالجسم تقريبًا. والفهم الدقيق لكيفية تحرك الخلايا (سواء العادية أو الخاصة بالأورام) عبر حواجز الأنسجة هو الخطوة الأولى لإيجاد علاجات يمكن أن توقِف انتشار السرطان، وأدوية جديدة يمكن أن توقف انتشار خلايا السرطان بعيدًا عن الموقع الأصلي (الأساسي). في الأعوام القليلة الأخيرة، حدث بعض التقدم في تحديد الجينَين النشطين في عملية الانتشار (من غير المثير للدهشة أنهما المشتركان أيضًا في عملية هجرة الخلية) والمثبطات لعملهما. وقد اكتُشف أن ثمة مركَّبات مأخوذة من مصادر متنوعة مثل قشر الليمون (بكتين الحمضيات المعدل) وزيت الزيتون (الأوليوميدات) لها خصائص مضادة لانتشار السرطان.

(٧) هل الحركة خاصية منبثقة؟

في عام ١٨٢٤ لاحظ رينيه دوترشت، أحد رواد علم الأحياء الخلوي، أن «الحياة، فيما يتعلق بالنظام الفيزيائي، ليست أكثر من حركة، والموت ببساطة هو توقف هذه الحركة.» بعد نحو ٢٠٠ عام، ما زال الغموض يعتري الكيفية التي تضم بها الخلايا مكونات الهيكل الخلوي المختلفة بحيث تعمل ككيان متحرك واحد. تتطلب حركة الخلية مؤشرات كيميائية حيوية (إشارات) وإمدادًا بالطاقة وإعادة تنظيم للعناصر البنائية. وتحتاج عناصر الهيكل الخلوي للتمدد والتقلص ولتنظيم نفسها للعمل، لكن متى وبأي قدر من الطاقة، ومتى تتوقف عن ذلك؟ طبقًا لجونتر ألبرخت-بوهلر، أستاذ علم الأحياء الخلوي بجامعة نورث ويسترن في شيكاجو الذي يدرس سلوك الخلايا في المزارع، فإن «وظائف الكائن تعطي إشارة البدء للتفاعلات بين جزيئاته وتتحكم فيها»، وهي طريقة أخرى للقول إن الكل أكبر من مجموع أجزائه. والشيء الذي يحدث نتيجةً لتفاعل نظم عديدة معقدة يسمى الخاصية المنبثقة. في الطبيعة، تأتي الأمثلة الكلاسيكية على ذلك من الحشرات الاجتماعية، مثل الهياكل الهائلة التي تشبه الكاتدرائيات التي تكونها مستعمرات النمل الأبيض، أو حتى إنتاج أقراص العسل لدى النحل. يمكن اعتبار حركة أي خلية خاصيةً منبثقةً عن جزيئات الهيكل الخلوي يدعمها إنتاج الطاقة من قبل الميتوكوندريات والمعلومات المخزنة في الحمض النووي «دي إن إيه». بالتالي يبدو من الممكن أن تنتج ملايين الخلايا الموجودة في أحد الأنسجة خصائص منبثقة للقيام بوظيفة النسيج، ثم تضيف طبقة أخرى عند تكوين الأنسجة للأعضاء، وطبقة ثالثة عند تكوين

الأعضاء للكائن بأكمله. ذلك الرأي ربما يعلِّل (وإن لم يكن يَشْرَحُ) بصورةٍ ما تعقيداتِ وجودنا.

(٨) هل حركة الخلية عشوائية بالكامل؟

بعد ثلاثين عامًا من فحص سلوك الخلايا الفردية في المزارع، وتسجيل قدر كبير من المشاهد بتقنية الفاصل الزمني، رصدت الدراسات التي أجراها العالم ألبرخت-بوهلر العديد من الملاحظات المدهشة التي تشير إلى أن الخلايا تحتاج إلى «ذكاء»، وتمتلكه بالفعل كي تتحكم في البيئة التي تحيط بها وتقوم بوظائفها. وفكرة أن الخلية «تعرف» المكان الذي تذهب إليه مدعمة بسلوكها عندما تتلاقى مع خلايا أخرى، ثم بعد الالتقاء تتحرك في اتجاهات مختلفة. وهذا يوضح وجود «اختيار» داخل الخلية كاستجابة لأي حدث غير متوقع أثناء عملية هجرتها.

إن الملاحظات المنشورة التي رصدها ألبرخت-بوهلر فيما يتعلق بسلوك الخلايا في طبق مزرعة، يبدو أنها تشير إلى وجود حركة موجهة وتقدير ظاهري لوجود خلايا أخرى على مسافة عديد من أقطار الخلايا. ويطلق ألبرخت-بوهلر على ذلك «ذكاء الخلية»، ويشير إلى أن هذا السلوك يتطلب معلومات، ويرى أنها عملية قد تتطلب أشعة تحت حمراء. وهو يرى أن الخلايا يمكن أن تصدر إشارات بعضها لبعض على مسافة عديد من أقطار الخلايا، وذلك بإصدار واستقبال أشعة تحت حمراء. وفي غياب أي دراسات كبيرة في هذا المجال البحثي، من الصعب تقييم الدلالة الحقيقية لتلك الدراسات التي أجراها ألبرخت-بوهلر، لكنها مثيرة للاهتمام إلى حد كبير. بعبارة أخرى، يرى ألبرخت-بوهلر أن «سلوك الخلية يتم التحكم فيه من قِبَل نظم تكامل بيانات معقدة للغاية، وهي غير معروفة — حتى الآن — لعلماء الأحياء.»

إذا كان النظام الذي يتحكم في حركة الخلية في البيئة البسيطة نسبيًّا لطبق المزرعة البلاستيكي معقدًا، إذن فالأمر نفسه ينطبق على حركة الخلية داخل الجسم البشري. تُضَخ خلايا الدم عبر الدورة الدموية لإمداد الأنسجة بالأكسجين بواسطة كرات الدم الحمراء، وللإبقاء على نظم الدفاع المناعي بواسطة مجموعة من خلايا الدم البيضاء التي تسمى كرات الدم البيضاء. وللوصول لأماكن الجرح أو العَدْوَى، يجب أن تترك كرات الدم البيضاء مجرى الدم. ويتم ذلك بأن تُلحِق نفسها بجدار الأوعية الدموية الصغيرة؛ أولًا ترتبط بالجدار من خلال جزيئات رابطة تسمى اللكتينات التي تشبه

إلى حدٍّ ما مرساة حديدية، ثم تثبت عمليات الارتباط باستخدام بروتينات رابطة أقوى تسمى بروتينات الإنتجرين. عند هذه النقطة، تتحرك كرات الدم البيضاء بين الخلايا البطانية التي تبطن الأوعية الدموية (تمامًا مثل شق الطريق عبر حشد من الناس)، كي تكون مستعدة لمواجهة البكتيريا المهاجمة، وربما تنتحر الخلايا بأن تفجر نفسها لإخراج محتوياتها المقاومة للبكتيريا (سنعرض لهذا الأمر بتفصيل أكبر في الفصل السادس). وما إن تستسلم البكتيريا حتى تُبتلَع أجسامها بفعل الخلايا البالعة التي تنتقل أيضًا إلى المكان. إن سرعة ودقة هذه الاستجابة مثار للدهشة، على الرغم من وجود خلايا «حراسة» تدور باستمرار في مجرى الدم بالكامل. هناك أيضًا حركة موجهة منتظمة عند إنتاج فئة أخرى من كرات الدم البيضاء (الخلايا التائية)، التي تترك النخاع العظمي كخلايا طليعية غير ناضجة، وتكمل تطورها في الغدة الزعترية من خلال جزيئات ارتباط وتوجيه مماثلة. وعلى الرغم من وجود أفكار عامة عن آليات حركة الخلايا في الجسم، فنحن بعيدون جدًّا عن فهم الصورة الكلية.

(٩) كم عمر خلايانا؟

إن تأكيد بنجامين فرانكلين على أن اليقينين الوحيدين في الحياة هما الموت والضرائب فحسب؛ ينطبق جزئيًّا على الخلايا. فخيارات «النهاية» فيما يتعلق بالخلايا تتمثل في الانقسام أو الموت. والخلية «تتجنب» الموت بالانقسام، لكنها مع ذلك تضحي بوجودها الفريد بأن تصبح خليتين وليدتين. وأغلب الخلايا الوليدة متماثلة، ولها مصائر واحدة، وهي أن تتمايز لتؤدي وظيفة معينة، وأخيرًا تموت وتُستبدَل. وربما يتم هذا على مدار حياتها التي قد تستغرق بضع ساعات — كما هو الحال مع بعض كرات الدم البيضاء (الخلايا المتعادلة) — أو ١٢٠ يومًا بحدٍّ أقصى، كما هو الحال مع كرات الدم الحمراء. وأغلب الخلايا في أجسامنا تُستبدَل طوال دورة حياتها، بمتوسط من ٧ إلى ١٠ أعوام، وذلك تبعًا لما ذكره جوناس فريسن الأستاذ بمعهد كارولينسكا باستوكهولم. مع ذلك، فهناك ثلاثة أنواع من الخلايا التي نحملها منذ ولادتنا وحتى موتنا؛ وهي: الخلايا العصبية للقشرة الدماغية، والخلايا الموجودة في الجزء الداخلي لعدسات العين، وأيضًا — وهو ما يثير الدهشة — خلايا عضلة القلب، التي من المفترض أنها تنقبض أكثر من ٣ مليارات مرة في أي شخص بلغ من العمر ١٠٠ عام. إن الخلايا الموجودة في الجزء الداخلي من العدسات مماثلة جدًّا من الناحية البنائية لخلايا الجلد القرنية، من

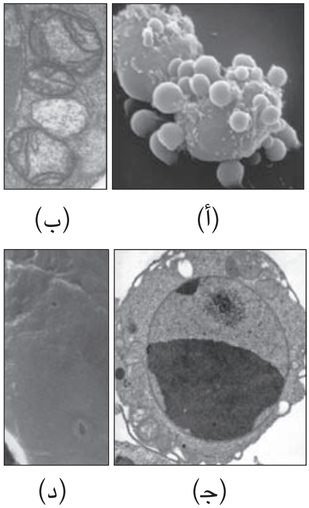
حيث إنها مملوءة بدرجة كبيرة بألياف الكيراتين، ولكنها موضوعة في ترتيب كريستالي عالي التنظيم يسمح لمرور أقصى قدر من الضوء عبرها. وفي الوقت المناسب قد يتفكك هذا التنظيم الكريستالي وتصبح خلايا عدسات العين مُعتِمَة؛ مما ينتج عنه مرض المياه البيضاء.

(١٠) موت الخلية

كما رأينا، قد تتراوح مدة حياة الخلايا داخل الجسم البشري بين ساعات وعقود. وقد تحدث عملية الموت الفعلية بأشكال مختلفة وبأسباب مختلفة؛ فقد تنتج عن صدمة مباشرة؛ مثل إصابة ميكانيكية أو تعرُّض لحرارة أو برودة شديدتين، أو تأثيرات مباشرة وفورية؛ مثل تمزق في غشاء الخلية أو تدمير فوري للبروتينات. وهذا يُنتج توازنًا يحافظ على وضع الخلايا في الأنسجة، وهكذا تموت الخلية، تمامًا مثل موت الإنسان المفاجئ وأحيانًا العنيف، ربما في حادثة طريق أو أثناء الحرب. في الخلايا، يسمى هذا النوع من الموت بالنخر.

هناك نوع آخر أكثر إثارة من موت الخلية، وهو الذي يُعد عملية ضرورية جدًّا في كل الكائنات متعددة الخلايا، وهو ما اكتُشف في البداية في دراسات النمو، ولكن اعتُبر نوعًا من «الانتحار» لكل الخلايا التي فشلت في أن تتكاثر بطريقة مُرضية، مُنهيةً أي خطر يفرضه التناسخ المستمر للخلايا «الخبيثة». يُعرف هذا بموت الخلية المبرمج أو «الاستماتة» (مرادفها الإنجليزي apoptosis مشتق من كلمة يونانية تعني «تساقط أوراق الشجر»)، وقد اكتُشف لأول مرة في سبعينيات القرن العشرين على يد ألستير كوري، وجون كير، وأندرو وايلي؛ أساتذة علم الأمراض في جامعة أبردين، الذين رصدوا (باستخدام ميكروسكوبات إلكترونية) سلسلة من التغيرات المحددة التي تؤدي إلى موت الخلية. وقد احتاج الأمر أكثر من عقد من الزمان قبل الاعتراف التام بهذه العملية كآلية حيوية أساسية للحفاظ على وضع الخلايا في الأنسجة. لا تثير هذه العملية أي استجابة مناعية (كما يمكن أن يحدث أثناء عملية النخر)؛ حيث «يعاد استخدام» محتويات الخلايا استخدامًا فعالًا، وابتلاع بقايا الخلية الميتة من قِبَل الخلايا المجاورة السليمة. وعملية الاستماتة أساسية في عمليات النمو؛ مثل إزالة التشابك بين أصابع اليد في البشر، وفقدان الذيول الشرغوفية في البرمائيات، وتحول الحشرات. تبدأ الخلايا التي لم تعُدْ مطلوبة أثناء النمو في الانكماش، وتُنتج أسطحها نتوءات كروية تسمى الفقاعات أو

الحويصلات (الشكل ٤-٤(أ))، وهي عملية نشطة جدًّا عند ملاحظتها باستخدام صور ميكروسكوبية بتقنية الفاصل الزمني، مع تشابه سطح الخلية مع بِرَك الحمأ التي تغلي في المواقع البركانية. وداخل الخلية، تتحلل محتويات النواة ويتجمع الكروماتين في كتل كثيفة مميزة تصبح الشكل المميز للخلايا التي تعرضت للاستماتة (الشكل ٤-٤(ج))، مع تفكك الحمض النووي «دي إن إيه» إلى أجزاءٍ صغيرة.



شكل ٤-٤: الاستماتة (موت الخلية المبرمج) (أ) أولًا، تتكون فقاعات على سطح الخلية. (ب) تفقد الميتوكوندريا بناءها الداخلي. (ج) تتجمع محتويات النواة. (د) تتكون مسامٌّ في سطح الميتوكوندريا.

ما إن عُرف أن الاستماتة ظاهرة عامة تؤدي إلى موت الخلايا، حتى بدأت عمليات البحث الجِدِّيّ لتحديد كيفية بدء عملية «انتحار الخلية» هذه. ظهر مساران اعتمادًا على كون السبب فيها خارجيًّا أو داخليًّا. تنتج الاستماتة الخارجية عن إشارات تُستقبَل في الغشاء الخلوي، وترتبط ﺑ «مستقبلات الموت» على سطح الخلية، وهي التي تبدأ بعد ذلك عملية انتحار الخلية. عادةً ما يحدث هذا النوع من الاستماتة كطريقة لقتل الخلايا

في التفاعلات المناعية. أما عن الاستماتة الداخلية، فتحدث أثناء تطور الجنين؛ حيث تكون مبرمَجة على مرحلة معينة، أو تبدأ نتيجةً لحدوث ضرر كبير في الحمض النووي «دي إن إيه»، كالذي يحدث بسبب الإشعاع المؤيَّن. تحدث عملية الاستماتة أيضًا عندما يكون تناسخ الحمض النووي «دي إن إيه» منقوصًا، ومع وجود آليات إصلاح تجد نظم التحقق من مراقبة الجودة أخطاءً قد تؤدي إلى إنتاج بروتينات بها طفرات.

(١٠-١) آليات انتحار الخلايا

كيف تنهي الخلية حياتها إذن؟ تعتمد آلية «انتحار الخلية» الفعلية على الميتوكوندريا التي سماها نيك لين «ملائكة الموت» في كتابه «الطاقة والجنس والانتحار: الميتوكوندريا ومعنى الحياة». يحدث التغير الأول في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، الذي يتلف بسبب النشاط الكيميائي الحيوي الشاذ؛ مما يؤدي لتكَوُّنِ مسامٍّ في غشاء الميتوكوندريا (الشكل ٤-٤(ب)، (د)). عند هذه النقطة، تُضطَّر الميتوكوندريا لبدء عملية الاستماتة وإفراز السيتوكروم سي (وهو بروتين مهم لوظيفته الطبيعية الخاصة بإنتاج الطاقة) الذي يخرج عبر المسامِّ المتكوِّنة حديثًا. تكشَّفت لنا هذه المعلومات بفضل بعض التجارب المدهشة التي أُدخلت فيها ميتوكوندريا ميتة بفعل الاستماتة إلى خلايا صحيحة تمامًا؛ مما أدى إلى حدوث عملية الاستماتة. يتحدُّ البروتين المفرَز مع العديد من البروتينات الأخرى في السيتوبلازم لتكوين مجمع يسمى الأبوبتوسوم، الذي يقوم بدوره بتنشيط متتالية من «إنزيمات الإعدام» التي لا تقتل الخلية فحسب، بل تسبب أيضًا تجزئة النواة والسيتوبلازم إلى قطع صغيرة؛ كي تُلتهَم من جانب الخلايا المجاورة.

وحيث إن موت الخلايا الداخلي يحدث كجزء من برنامج خاص بالنمو، فيبدو من المحتمل أنه كانت هناك بالفعل جينات للاستماتة. بدراسة دودة كينورهابدايتس إيليجانس (وهي دودة خيطية خضعت لدراسات كثيرة)، التي من المعروف أن ١٣١ خلية من إجمالي خلاياها البالغ عددها ١٠٩٠ تموت بسبب ظاهرة الاستماتة أثناء النمو؛ وجد بوب هوروفيتس الأستاذ من كامبريدج بالولايات المتحدة العديدَ من الجينات الخاصة بموت الخلية المبرمج. وأدت تلك الدراسات إلى حصوله على جائزة نوبل عام ٢٠٠٢ بالمشاركة مع جون سالستون وسيدني برينر من كامبريدج في المملكة المتحدة.

كان العديد من جينات «موت الخلية» هذه جيناتٍ حدثت بها طفرات بصورة متكررة في العديد من خلايا السرطان في الثدييات؛ مما يؤكد أن الاستماتة آلية للتخلص

من الخلايا ذات الـ «دي إن إيه» التالف. وتثبط الطفرات في جينات موت الخلية عملية الاستماتة؛ مما يسمح للخلايا ذات الـ «دي إن إيه» التالف أو الذي حدثت به طفرات أن تنمو نموًّا غير طبيعي وتتحول لأورام. وقد وجَّه ديفيد لين، الذي فقد والده وهو ما زال في التاسعة عشرة من عمره بسبب إصابته بالسرطان، جهودَه البحثية لاستكشاف التغيرات التي تحدث عندما تصبح الخلايا العادية سرطانية. ففي عام ١٩٧٩، اكتشف بروتين بي٥٣، وهو بروتين غير نشط أو غير موجود في كل الخلايا السرطانية تقريبًا. فإذا كان هذا البروتين الطبيعي موجودًا بالمستويات الصحيحة في الخلايا المنقسمة، وحدث تلف في الـ «دي إن إيه» لخليةٍ ما (أو تم تناسخ الـ «دي إن إيه» الخاص بها بصورة غير دقيقة)؛ يبدأ هذا البروتين عملية الاستماتة، أو — إذا فشل في هذا — يُحفِّز عملية الهرم؛ مما يوقف كل عمليات الانقسام؛ الأمر الذي أدى لوصفه بأنه مثبط للورم و«حارس الجينوم». تتعرف خلايا الجهاز المناعي على الخلايا التي حدثت بها عمليات استماتة أو هرم (انظر الفصل التالي)، ويتم التخلص منها بواسطة عملية الابتلاع؛ لذا، حتى في المراحل المتقدمة من الإصابة بالسرطان، فإن استعادة «استجابة بروتين بي٥٣» ستَنتج عنها استجابات دفاعية قوية تعمل على تقليص حجم الأورام وتُوقِف انتشارها أكثر. لسوء الحظ، فإن إدخال بروتين بي٥٣ الطبيعي إلى الخلايا السرطانية ليس عملية بسيطة، وهناك العديد من استراتيجيات علم الأحياء الجزيئي قَيْد البحث حاليًّا. إن أمل العلاج الجيني، كالسبيل لعلاج العديد من الأمراض، لم يتحقق بعد؛ غالبًا لأن الجوانب التطبيقية لإدخال الجينات ومنتجاتها إلى الخلايا بالكميات الصحيحة وفي الوقت الصحيح دون أي آثار جانبية غير مقبولة، ما زالت صعبةً للغاية. المثير للاهتمام أنه يبدو أن الصين تحرز تقدمًا كبيرًا في العلاجات المعتمدة على بروتين بي٥٣، وذلك من خلال عقَّار يسمى الجينديسين الذي اعتمده كعلاج لسرطان الرأس والعنق عام ٢٠٠٣، في حين أن إدارةَ الغذاءِ والدواءِ الأمريكيةَ حتى عام ٢٠١٠ لم تعتمد أي علاجات قائمة على هذا البروتين.

الفصل الخامس

إمكانات الخلايا

في الحيوانات والنباتات، تتجمع الخلايا معًا في أنسجة وأعضاء. وكلٌّ عضو مكوَّنٌ من مزيج من الأنسجة التي تحتوي على العديد من أنواع الخلايا المختلفة التي تعمل معًا للقيام بالمهام المطلوبة لبقاء وتكاثُر الكائن. فالنسيج الضام يتميز بكميات كبيرة من مادة النسيج البيخلوية، التي تُفرَز من جانب الخلايا المنفصلة جيدًا؛ مما يوفر أنسجة هيكلية مثل العظام والأوتار والأربطة والغضاريف التي تكوِّن الهيكل البنائي للجسم. كلما زاد تعقُّد بناء الكائن، زاد تعقد وتعدد أنواع خلاياه. من الناحية التطورية، يسمح هذا بتكوين خلايا تخصصية يمكنها الاستجابة لمجموعة متنوعة من التحديات والنجاة منها. في هذا الفصل، سنعرض لأمثلة عديدة لمجموعات الخلايا التي تسمح لأي كائن بأن يحمي نفسه ويتفاعل مع بيئته.

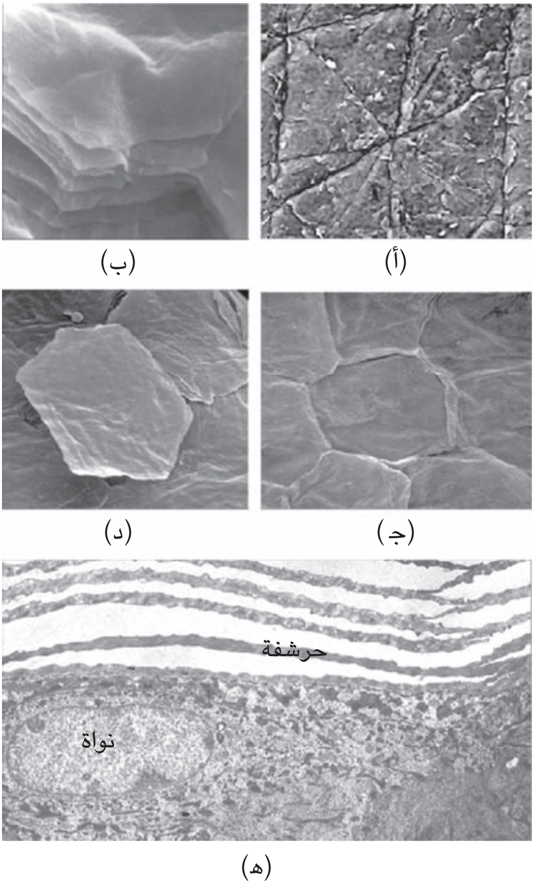
(١) الخلايا على الأسطح

في الحيوانات والنباتات، هناك جوانب متشابهة تتعلق بكيفية تجمع وعمل الخلايا معًا. بدءًا من الخارج، هناك طبقة واقية من الخلايا. في النباتات، تسمى هذه الطبقة بطبقة البشرة التي تفرز قشرة أو غطاءً شمعيًّا يساعد النبات على الاحتفاظ بالماء. في الأنواع الخشبية التي تمر بمرحلة نمو ثانوي، تحل الأَدَمَة المحيطة، التي تعرف باللحاء، محل القشرة، ويتكون اللحاء من خلايا فلِّينية تعطي النبات حماية كبيرة من العوامل الممرضة وعزلًا حراريًّا. تختلف الحشرات في ذلك؛ حيث إنها تُنتج هيكلًا خارجيًّا يتكون من طبقات من الكَيتين، وهي مادة قرنية كثيفة مضادة للمياه توفر غطاءً واقيًا يتضاعف ليكوِّن الهيكل الخاص بها. والهيكل الخارجي، الذي يشبه بِزَّة مدرعة، يتكون من صفائح

مفصلية، والأغشية التي تربط بين تلك الصفائح توفر مرونة لجسم الحشرة. ترتبط الأعضاء والعضلات بالأسطح الداخلية للهيكل الخارجي. في الفقاريات (الحيوانات التي لها عمود فقري)، يتكون بناء الجسم من هيكل داخلي مصمَّم جيدًا بواسطة مجموعة من الخلايا المنتجة للعظام (الخلايا البانية للعظام) في مرحلة مبكرة من النمو.

يتَّبع الجلد في الحيوانات إجراءات مماثلة للطبقة الواقية من الخلايا في النباتات، لكنه يتسم بمرونة وتعقيد وظيفيَّيْن أكبر بكثير. فكل أسطح أجسامنا مغطاة بأنسجة طلائية، ويمكن أن نقارن الوجود اليومي للخلايا الطلائية التي تشبه جنود المشاة على هذه الأسطح، في الخارج والداخل. فكلاهما يُستبدَل يوميًّا لكن بطرق مختلفة تتحدد بفعل الوظيفة التي يؤديها كلٌّ منهما.

يطلَق على النسيج الطلائي الخارجي في الإنسان اسم البشرة، وعند النظر إليها من السطح فإنها تتكون من طبقات مسطحة من الكيراتين تسمى الحراشف (الشكل ٥-١). تبدأ الحراشف حياتها كخلايا طبيعية في الطبقات السفلى من البشرة، لكنْ مع تحركها تجاه السطح تفقد تدريجيًّا كل المحتويات التي يمكن تمييزها، وتصبح في الأغلب طبقات من بروتين الكيراتين، اعتمادًا على الترسب التدريجي للبروتين على الخيوط الوسطية للهيكل الخلوي. ولأن جلد الإنسان دافئ ورطب، فهو يوفر سطحًا جذابًا يمكن غزوه باستمرار من قِبَل البكتيريا والفطريات. ويستجيب الإنسان لذلك بإحلال الطبقة الخارجية من الحراشف بشكل يومي، إلى جانب الكائنات المتطفلة المرتبطة بها. تتم عملية الإحلال هذه في خلية واحدة في كل مرة، وليس بشكل كلي كما في حالة الثعبان. ومع تباعد الخلايا الموجودة على سطح الجلد، فإنها تُستبدَل عبر انقسام الخلية في الطبقة القاعدية للبشرة. وبين الطبقة القاعدية والسطح (نحو ١٤ طبقة في الإنسان)، تنظَّم الخلايا المتمايزة في أعمدة رأسية. وخلايا البشرة القاعدية لديها في السيتوبلازم الخاص بها العديدُ من حُزَم الخيوط الوسطية من الكيراتين، إلى جانب شبكات من الأنيبيبات الدقيقة والأكتين تتغير في الشكل من الشكل المكعب إلى الشكل المسطح مع تحرك الخلايا لأعلى، حتى تصل الخلية للطبقات العليا. في هذا الوقت يصبح السيتوبلازم بالكامل شبكةً مكدَّسة من خيوط الكيراتين متخلِّلةً بالحبيبات المجمعة المليئة بالدهون. وفي منتصف الطريق، تتحلل النواة ويُعاد امتصاصها. وعلى الرغم من أن سطح البشرة يبدو غير منظم إلى حدٍّ ما، فإنه إذا أُزيلَت الخلايا «السائبة»، سيظهر ترتيب هندسي مدهش؛ حيث يكون للحراشف شكل سداسي منتظم (الشكل ٥-١(ب)، (ج)، (د)).



شكل ٥-١: (أ–ج) منظر سطحي لخلايا جلد بدرجات تكبير متزايدة. (د) التنظيم السداسي المتراصُّ وإنتاج حرشفة واحدة. (هـ) قطاع عبر مجموعة من الخلايا؛ حيث المرحلة الأخيرة لإحدى الخلايا ذات النواة قبل التمايز إلى حراشف.

ولا تكون الحراشف منبسطة بالكامل؛ إذ إن لديها نتوءات حول حوافها؛ حيث تتداخل مع جيرانها. إن سطحين منبسطين كبيرين و١٢ نتوءَ حَوَافٍّ تجعل كل حرشف شكلًا

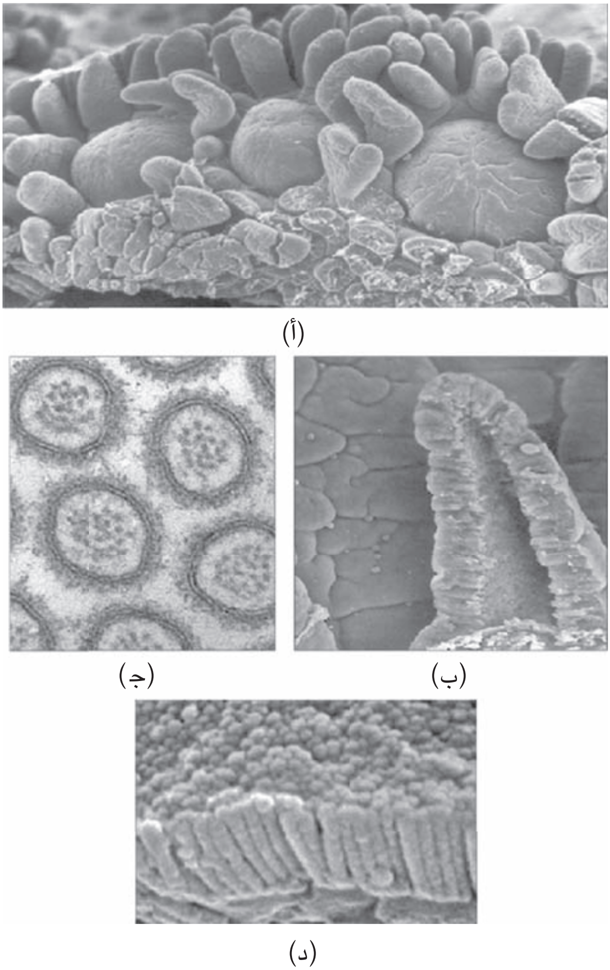
صلبًا مكونًا من ١٤ جانبًا. يتشابه هذا تمامًا مع شكلِ أصغرِ مساحةِ سطحٍ تتخذه الفقاعات في رغوة ثابتة. يوضح هذا أن شكل الخلايا يتبع قوانين الفيزياء؛ مما يضمن أقصى تغطية للسطح مع أقل استخدام للمادة لكل حرشفة. ويضمن هذا الترتيب أيضًا أن الخلايا الموجودة في الجزء العلوي تنفصل عن الجلد كخلايا فردية؛ لأن كل خلية تستطيع الانفصال فقط عندما تختفي كل خلاياها المجاورة الست، وتكون كل جوانبها الستة حرة (الشكل ٥-١(د)). إن فقدان الخلايا السطحية واحدة في كل مرة يحافظ على السماكة الكلية المنتظمة دون حدوث شقٍّ قد يسمح للبكتيريا بالاختراق بدرجة أعمق. والحواف الحادة والهندسة الفراغية ليستا أول ما نربطه بالخلايا، لكنهما أفضل سبيل للحفاظ على سلامة الأسطح الخارجية، وهما نتيجة للجمع بين الانتقاء الطبيعي وقوانين الفيزياء.

في حين يوفر الجلد مانعًا لنفاذ الماء فائقَ الفاعلية وحاجزًا ميكانيكيًّا للبيئة الخارجية، فإن هذين العاملين هما بالضبط عكس المطلوب من ظهارة الأمعاء؛ حيث نحتاج إلى تحسين امتصاص المواد الغذائية، وفي نفس الوقت منْع امتصاص أي شيء قد يكون ضارًّا. يخضع أيُّ شيء نبتلعه لرحلة تقدر بنحو ٣٠ مترًا في فترة قدرها ٣٥ ساعة. يتعرض الطعام المبتلَع أولًا لبيئة شديدة الحمضية في المعدة، ثم لإنزيمات قوية في الأمعاء الدقيقة، ثم امتصاص السوائل في الأمعاء الغليظة والإخراج الأخير للفضلات. سنركز على الأمعاء الدقيقة؛ حيث تُمتص معظم المواد الغذائية. هنا، وفي تناقض كامل مع الطبقات المتعددة للخلايا التي تكوِّن حاجز الجلد، تكوِّن الخلايا طبقةً سُمكُها خلية واحدة فقط توجد مباشرة أعلى شبكة من الأوعية الدموية الرفيعة (الشعيرات الدموية)، التي تمتص المواد الغذائية مباشرة إلى مجرى الدم. إنَّ ما يحرس هذا الحاجز الذي يبلغ سمكه خلية واحدة ويمنع دخول البكتيريا التي تعيش بالأمعاء إلى مجرى الدم، هو النسيج الليمفاوي المرتبط بالأمعاء. ويُنتج هذا الجزء من الجهاز المناعي عددًا من الخلايا المناعية (لاحقًا في هذا الفصل) أكبر من أي مكان آخر في الجسم، في مناطق خاصة تسمى العقد الليمفاوية المجمعة التي تتفاعل مع أي تهديد محتمل في محتويات الأمعاء (الشكل ٥-٢(أ)). وهذا جزء مهم للغاية من جهازنا الهضمي؛ حيث يوجد نحو ١٠٠٠ نوع مختلف من البكتيريا في أمعائنا تزيد مجتمعة عن العدد الإجمالي للخلايا في جسمنا بنحو ١٠٠٠ مرة. وأغلب بكتيريا الأمعاء غير ضارة، بل ربما تكون نافعة ويتحملها النظام المناعي القوي الموجود في الأمعاء. عندما نتناول سهوًا كائنات ضارة،

تتعامل معها أعداد كبيرة من الخلايا أحادية النواة التي تحفَّز بواسطة المستضدات الموجودة بالفعل في الأمعاء، والتي تبقي الأمعاءَ في حالة من الاستعداد الدفاعي الذي يسمى «الالتهاب الفسيولوجي». في أغلب الأحيان، وبعد عدة أيام من الأعراض السيئة، تعود الأمور لطبيعتها. إذن، هناك توازن دقيق بين التحمل والمناعة. والتفاعل المفرط من جانب الآليات الدفاعية المناعية الخاصة بنا تؤدي إلى حالاتِ حساسية وعدم تحمل لأنواع من الأطعمة أو حالات أكثر خطورة؛ مثل القُولُون العصبي أو المرض البطني.

تسمى الغالبية العظمى من الخلايا المبطنة للأمعاء الدقيقة الخلايا المعوية، على الرغم من أن هناك العديد من أنواع الخلايا الأخرى التي تؤدي وظائف مهمة. فالخلايا الكأسية تفرز المخاط الذي يغطي سطح الأمعاء الدقيقة بأكملها. وخلايا بانيت توجد في الغدد المعوية الطلائية (التي سنعرضها بتفصيل أكبر لاحقًا) وتفرز مجموعة متنوعة من الإنزيمات المضادة للميكروبات. ومن دون الوظيفة الامتصاصية للأمعاء الدقيقة، كنا سنموت جوعًا في وقت قصير، ومن دون الحاجز المضاد للميكروبات، كنا سنموت سريعًا بسبب العدوى.

من أجل زيادة المساحة السطحية المتاحة للامتصاص إلى أقصى حد، تنظَّم بطانة الأمعاء تنظيمًا دقيقًا في نتوءات إصبعية الشكل تسمى الزغابات المعوية، وكلٌّ منها مكوَّن من نحو ٢٠٠٠ خلية (الشكل ٥-٢). وكل خلية في الزغابة لها سطح لمعي مكون من زغيبات (الشكل ٥-٢(ج) و(د)) مدعمة بِلُبٍّ مركزي من خيوط الأكتين؛ مما يؤدي إلى تكوين «الحافة الفرشاة». يزيد كل هذا من مساحة الامتصاص في الأمعاء الدقيقة لتصبح أشبه بملعب كرة قدم كامل. ويحدث امتصاص محتويات الأمعاء عبر الحافة الفرشاة للخلايا المعوية، ثم تنتشر عبر جدران الشعيرات الدموية وعبر مجرى الدم. إن كل هذا النشاط الأيضي المسْتَعِر إلى جانب التعرض للتهديد المستمر للغزو البكتيري، يؤدي إلى قِصر حياة الخلايا المعوية؛ حيث لا تعيش أيٌّ منها أكثر من يومين أو ثلاثة قبل أن تُستبدَل. ويأتي إمداد الخلايا المعوية الجديدة من انغلافات تشبه الجيوب الصغيرة توجد في قاعدة الزغابات، وتسمى الغدد المعوية. لكل زغابة غدد معوية تبلغ من ٥ إلى ١٠؛ حيث تنقسم الخلايا الطليعية بمعدل ينتج نحو ١٤٠٠ خلية يوميًّا. وتنتقل الخلايا المعوية الجديدة هذه أعلى الزغابة؛ حيث — بعد أن تمتص بشكل مفيد المواد الغذائية لمدة يومين — يتم إحلالها بمعدل واحدة كل دقيقة. وهذا الاستبدال المستمر (طوال الحياة) للخلايا يُسفر عن إنتاج هائل يكافئ سنويًّا وزن الجسم نحو ثلاث مرات



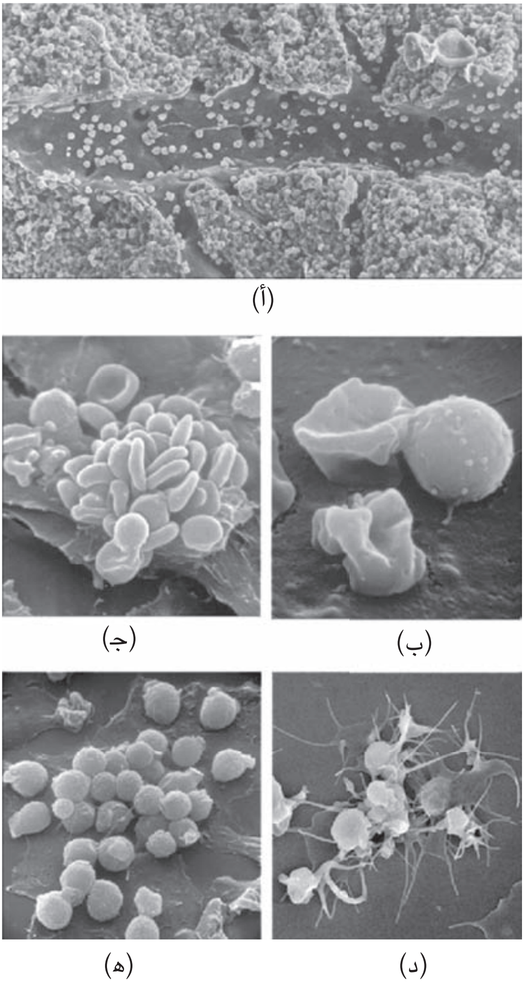
شكل ٥-٢: نسيج طلائي بالأمعاء (أ) منظر سطحي لزغابات تحيط بثلاث عقد ليمفاوية مجمعة تشبه القبة. (ب) زغابة مشقوقة توضح سمكها البالغ قدره خلية واحدة. (ج) قطاع عبر زغيبة، يوضح طبقتين من الغشاء والخيوط الأكتينية الداخلية. (د) منظر سطحي وجانبي لإحدى الزغيبات.

(وذلك كما اتضح من خلال فحص الفئران). ما زالت الآليات المحدَّدة لتلك الهجرة الجماعية غير معروفة، وإن كانت هناك نظريات عديدة، بما في ذلك فكرة الضغط المتولد عن انقسام الخلايا في الغدد المعوية الذي يجبر الخلايا على الحركة لأعلى. أو ربما تتحرك الخلايا لأعلى عبر الغشاء القاعدي بنفس الطريقة التي تحدث بها عملية الانتقال في أي مكان آخر. بعد انقضاء الحياة القصيرة (لكنها مفيدة) للخلايا المعوية أعلى الزغابة، فإنها تفقد ارتباطها بالغشاء القاعدي؛ حيث تُطرَد الخلايا المنفصلة بواسطة حشد من الخلايا المحيطة بشكل يشبه إمساك قطعة من الصابون والضغط عليها قبل أن تنزلق من بين أيدينا.

(٢) خلايا الدم

يصنَّف الدم على أنه نسيج ضامٌّ (مثل العظام)، لكن مادته البيخلوية سائلة وليست صلبة. ينقل هذا السائل المواد الغذائية ويتخلص من الفضلات الموجودة في جسم الحيوان. عادةً ما يكون للحشرات والقشريات «دم» أصفر أو أخضر؛ إذ إنها تمتص الأكسجين مباشرة إلى أنسجتها بواسطة أنابيب صغيرة عبر أجسامها؛ ودماؤها ينقصها البروتين الأحمر الحامل للأكسجين الخاص بنا الذي يسمى الهيموجلوبين.

يتكون الدم من مجموعة من أنواع الخلايا (الكرات) المختلفة التي تُنتَج باستمرار من عدد صغير من الخلايا الجذعية (الخلايا القادرة على التحول إلى أنواع متعددة من الخلايا). وقد كان فهمنا لكيفية تطور خلايا الدم نموذجًا لفهم العديد من نظم الأنسجة الأخرى. في الثدييات البالغة، توجد خلايا الدم الجذعية في النخاع العظمي (الشكل ٥-٣)، وتتميز بانقسام «ذاتي التجديد»، وفيه يبقى نصف خلاياه الوليدة كخلايا جذعية، في حين يصبح النصف الآخر خلايا سلفية. وتنقسم الخلايا السلفية هذه عدة آلاف من المرات، وتقوم تدريجيًّا بعملية تَمايز تُغير الكيمياء الحيوية والشكل والحجم، حتى تتكون في النهاية خلية دم ناضحة. ويتغير موقع تكوُّن خلايا الدم البشرية طوال الحياة. ففي الأجنَّة، تتكون تلك الخلايا في تجمعات من خلايا الدم في الكيس المُحِّيِّ (تسمى الجُزر الدموية). ومع استمرار النمو، ينتج الدم في الطحال والكبد والعقد الليمفاوية. وعندما تنمو العظام، يبدأ إنتاج الدم في نخاع العظام الطويلة الصغيرة (الفخذ وقصبة الساق)، لكن في البالغين، تتحرك في نخاع الحوض وعظام الصدر. تُنتج الأجسام البشرية نحو ١٥٠ مليار خلية دم جديدة في الساعة، وأغلبها عبارة عن كرات دم حمراء تحمل



شكل ٥-٣: كرات الدم الحمراء (أ) خلايا متكونة حديثًا في النخاع العظمي، تدخل مجرى الدم عند الجيب الوريدي المركزي. (ب) كرة دم حمراء نامية تفقد نواتها الكروية. (ج) مجموعة من كرات الدم الحمراء النامية على سطح خلية بالعة. (د) صفائح دموية تكوِّن زوائد طويلة لإحداث تجلط دموي. (هـ) كرات دم بيضاء في نخاع عظمي مستنبَت.

الأكسجين عبر الجسم. وتتطور كرات الدم الحمراء غير الناضجة إلى مرحلتها الأخيرة — كراتِ الدم الحمراء — بفعل تأثير عامل نمو بروتيني (الإريثروبويتين) يحوِّل إنتاجها البروتيني إلى جزيْئَي بروتين الجلوبين المطلوبينِ لتكوين الهيموجلوبين (الشكل ٥-٣(ب) و(ج)). تعيش كرات الدم الحمراء نحو ١٠٠ يوم في الجسم. إذا كنت تعيش أو تتدرب في مكان مرتفع تتناقص فيه مستويات الأكسجين، يتم تحفيز إنتاج الإريثروبويتين، ويحتوي دَمُكَ على المزيد من كرات الدم الحمراء. ومن أكبر التحديات التي تواجه اللعب «النظيف» في الرياضة، قدرة العلماء على اكتشاف كون الرياضي قد حصل على ميزة زائدة عن زملائه عن طريق تناول الإريثروبويتين بشكل اصطناعي لدعم أدائه.

(٣) الخلايا المحاربة والمدافعة

لقد تطورت خلايا متخصصة لحماية الكائنات متعددة الخلايا من هجوم البكتيريا والفيروسات والطفيليات. وتقوم كرات الدم البيضاء بتلك الوظائف الدفاعية والهجومية داخل الجسم. تتكون تلك الكرات في النخاع العظمي، لكن بعضها ينتقل للطحال والغدة الزعترية والغدد الليمفاوية؛ حيث يحدث لها التمايز النهائي. إن أوقات الاستجابة الخاصة بإنتاج كرات الدم البيضاء مثيرة للدهشة، فعلى سبيل المثال، إذا أُصِبْنا بالأنفلونزا، يمكن أن يزيد إنتاجنا لكرات الدم البيضاء ثلاثة أضعاف خلال ساعات من العدوى. وقد أدى فهم كيفية حماية الخلايا المناعية الدموية هذه للجسم من العدوى إلى ظهور مجال مهم من العلوم الطبية الحيوية، يسمى علم المناعة.

أهم خلايا النظام المناعي هي الخلايا الليمفاوية أو الخلايا التائية (وسميت هكذا؛ لأن تلك الخلايا تنضج في الغدة الزعترية — بالإنجليزية: thymus)، والخلايا البائية (وسميت هكذا نسبة لجراب فابريشس — بالإنجليزية: Bursa of Fabricius — وهو العضو الذي تنضج فيه تلك الخلايا في الطيور، أما في الحيوانات الأخرى، فتنمو الخلية البائية في النخاع العظمي) (الشكل ٥-٣(أ)). تنقسم الخلايا التائية بعد ذلك إلى فئات متعددة — خلايا ذاكرة ومساعدة وقاتلة ومنظمة أو كابحة. تحمل خلايا الذاكرة التائية المعلومات عن المواد الضارة والعدوى الحيوية (المعروفة بالمستضدات أو مولدات الأجسام المضادة) لفترة طويلة بعد مقاومة الجسم للعدوى، ويمكن أن تحفَّز بواسطة اللقاحات. وعادة ما تعيش هذه الخلايا طوال حياة الإنسان وهي تراقب باستمرار وجود مستضدات خاصة بأنواع من العدوى. وعند إعادة تعرضها لهذا المستضد، تنقسم خلايا الذاكرة

التائية سريعًا، وتعطي إشارة للجهاز المناعي بوجود مشكلة عن طريق بروتينات على سطحها الخلوي. ونظرًا للأعداد الهائلة من تسلسلات المستضدات المحتملة التي يمكن أن تكون صغيرة، كاثْنين أو ثلاثة من الأحماض الأمينية المتوالية في بروتين أو جزيء سكري معدل كيميائيًّا، أو حتى في شكل بروتين؛ فهناك الملايين من خلايا الذاكرة التائية المختلفة.

تعد الخلايا التائية المنظمة مهمة في عمليةٍ تُعرَف بالتحمل المناعي، وفيها تُثبَّط الخلايا التائية النشطة إذا اعتبرت خطأً أن أحد بروتينات الجسم هو جسم غريب، وذلك بعد استجابة مناعية. أما عن الخلايا التائية المساعِدة، فإنها تحفِّز نمو الخلايا المناعية الأخرى. وإذا كانت أنواع الخلايا التائية الأخرى أشبه بالدبلوماسيين والقادة العسكريين في الجهاز المناعي، فإن الخلايا التائية القاتلة أشبه بجنود المشاة. فهي تحدد الخلايا المصابة بفيروس أو ورم وتقتلها بحقنها ببروتينات تؤدي إلى موتها.

تنتج الخلايا البائية الناضجة بروتينات معقدة تسمى البروتينات المناعية التي تتجمع معًا لتكوين أجسام مضادة، يكون كلٌّ منها قادرًا على الارتباط بتركيب جزيئي محدد. يتكون المخزون الهائل بالضرورة للأجسام المضادة عن طريق دمج أجزاء منفصلة من الجينات البروتينية المناعية الكبيرة معًا لتكوين بروتينات مناعية ذات مواضع نشطة مختلفة، يكون كلٌّ منها قادرًا على الارتباط بمستضد محدد واحد (جزء واحد صغير من تركيب سكري أو بروتيني).

المجموعة الرئيسية الأخرى من كرات الدم البيضاء هي الخلايا النخاعية، وهي أكثر تنوعًا في تركيبها من الخلايا التائية والبائية، وتتكون من الخلايا الحبيبية والخلايا النوَّاء والخلايا البالعة، وكلها لها دور في المناعة والتخلص من المواد الحيوية الغريبة عبر آليات مختلفة من الآليات الخاصة بالخلايا التائية والبائية. فالخلايا الحبيبية التي تحتوي على حبيبات تنقسم إلى الخلايا العَدِلة والخلايا الحمضة والخلايا القاعدية. يحتوي لتر واحد من الدم البشري على نحو ٥ مليارات من الخلايا العدلة (نحو نصف مجموع كرات الدم البيضاء). إذا حصلت الخلايا العدلة على إشارة من مكان به جرح، فإنها تأخذ نحو ٣٠ دقيقة حتى تترك الدم وتصل إلى مكان العدوى المحتمل. فهذه الخلايا من الخلايا القاتلة المهمة؛ إذ إنها تبتلع بضراوة البكتيريا المهاجمة التي استهدفها جسم مضاد ثم تهضمها. وما إن تُنهي مهمتها حتى تتحول إلى خلايا صديدية. أما عن الخلايا الحمضة الأقل وجودًا (يرجع اسمها إلى رد فعلها «المحب للحمض» للصبغات الكيميائية)، فهي

مسئولة عن تدمير الطفيليات عن طريق حقنها بفوق أكسيد الهيدروجين (الذي يستخدم عمومًا كمادة مبيضة للشعر وكمطهر). لحسن الحظ، يمكن أن تعيش الخلايا الحمضة في الدورة الدموية فقط لعدد قليل من الساعات عند تنشيطها. وهي تعمل كوسيط في إحداث تفاعلات الحساسية، وتكون نشطة عند الإصابة بالربو. ولها دور أيضًا في العديد من العمليات الحيوية الأخرى، بما في ذلك رفض الجسم للخلايا الجديدة والسرطان. أما عن الخلايا القاعدية (التي تتفاعل مع الصبغات الكيميائية القلوية)، فتوجد بأعداد كبيرة في الموقع الذي يوجد فيه عدوى من الطفيليات؛ على سبيل المثال، القراد. لوحظت الخلايا البدينة لأول مرة على يد باول إيرليخ في أواخر القرن التاسع عشر. وبسبب وجود حبيبات كبيرة فيها، ظهرت فكرة أن مهمة هذه الخلايا هي تغذية الخلايا المحيطة، ولذلك سماها إيرليخ بالخلايا البدينة. تحتوي حبيبات هذه الخلايا على الهيستامين، الذي عند إفرازه يثير تفاعلاتِ حساسية مثل حمَّى القش.

الخلايا النوَّاء أكبر بعشر مرات من كرات الدم الحمراء، وتنتج كلٌّ منها أعدادًا كبيرة من الصفيحات الصغيرة المسئولة عن تجلط الدم، وهي تمثل عادةً ٠٫٠٠١٪ من خلايا النخاع العظمي. ومع نضجها يحدث تناسخ لـ «دي إن إيه» عدة مرات لكن الخلية لا تنقسم، وهي حالة تسمى تعدد الصيغ الكروموسومية التي تؤدي إلى زيادة حجم الخلايا. لدى بعض الخلايا العديد من نسخ «دي إن إيه» تصل حتى ٦٤ نسخة (الخلية الطبيعية لها نسختان منه فقط). عند هذه المرحلة تنضج الخلية وتُنتج، استجابةً للهرمون البروتيني الثرومبوبويتين، أجسامًا تسمى «طليعة الصفيحات». يحدث «انفجار» متحكم فيه في الخلية النوَّاء بالكامل؛ مما يؤدي إلى تجزئتها إلى بضعة آلاف من الصفائح الدموية الصغيرة التي توجد عادةً في شكل أشرطة في الأوعية الدموية. ويُنتج الإنسان مليار صفيحة يوميًّا تعيش كلٌّ منها لمدة تتراوح من ٤ إلى ٥ ساعات. وتتجمع الصفيحات (وهي الخلايا الوحيدة بالإضافة إلى كرات الدم الحمراء التي لا توجد فيها نواة) ككتل في بطانة الخلايا البطانية لمنع فقدان الدم من الأوعية الدموية التالفة. وبعد تحفيزها للتجمع تغير من شكلها، فتمتد على هيئة نتوءات طويلة إصبعية الشكل يتداخل بعضها مع بعض (الشكل ٥-٣(د)). أما عن الخلايا النخاعية الأخرى، فهي خلايا كبيرة شبيهة بالأميبا تسمى الخلايا البالعة، ودورها تجميع الفضلات. فهي تمتص نفايات الخلايا والكائنات المرضة وتبتلعها ككل (في عملية تسمى الابتلاع) قبل أن تحلل مكوناتها لإعادة استخدامها لاحقًا. يمكن لأي خلية بالعة عادية هضم ١٠٠ بكتيريا قبل أن تنفجر

من كثرة ما تبتلعه. تُبتلَع المواد الغريبة بأكملها ويَحدث تحلل لأغشيتها بشكل كيميائي حيوي، منتجةً أجزاء بروتينية «غريبة» صغيرة (المستضدات)، وبعد ذلك تُنقَل إلى السطح الخارجي للخلية البالعة؛ حيث «تُقدَّم» للخلايا التائية. وما إن تتذكر الخلية التائية هذا التسلسل البروتيني حتى تنقسم سريعًا بفعل عامل نمو تنتجه الخلية البالعة.

بدا واضحًا من فحص أنواع الخلايا المناعية ووظائفها وآلياتها الجزيئية، خاصة في الثدييات، أنها كلها معقدة ومترابطة، وفي بعض الأحيان متكررة في الوظيفة. وهذا يسمح للجسم بتخليص نفسه من العدوى والتعامل مع معظم الخلايا الشاردة التي تمثل تهديدًا للكائن.

(٤) الاستجابة للعالم الخارجي

كيف تطورت الخلايا للتعامل مع المؤثرات الحيوية والكيميائية والبيئية الخارجية والاستجابة لها؟ لا غرابة في أن الخلايا تستجيب للعوامل البيئية من ضوء وجاذبية، وتستفيد منها. تطورت عملية التمثيل الضوئي منذ مليارات السنين من خلال أسلاف بكتيرية قديمة للبكتيريا الزرقاء الحديثة. ابتُلعت تلك الكائنات القادرة على القيام بالتمثيل الضوئي من جانب خلايا أولية لإنتاج البلاستيدات الخضراء؛ مما أدى إلى تطور النباتات. والتمثيل الضوئي عملية تتكون من مرحلتين تنطويان على الاحتفاظ الكيميائي بالطاقة الضوئية، ثم تحويلها إلى مواد معقدة كربونية أو متحدة مع الكربون مثل السكريات. ويمكن استخدام تلك الجزيئات السكرية من جانب النبات في النمو، لكنها أيضًا، إما بشكل مباشر أو غير مباشر، تعمل كمصدر للطعام لنمو كل الكائنات غير القادرة على القيام بعملية التمثيل الضوئي على كوكب الأرض. إن بكتيريا أعماق البحار وأيضًا النظم الكهفية الأرضية العميقة هي الخلايا الوحيدة التي تستطيع الحياة في الغياب الكامل لضوء الشمس؛ حيث تستخدم الحرارة الأرضية الداخلية أو البركانية كمصدر للطاقة، ولها كيمياء حيوية معتمدة على الكبريت بدلًا من الأكسجين. ومع اكتشافنا المزيد عن العمليات التي حدثت في مليارات السنين الأولى من تاريخ الأرض، يبدو أن كل البكتيريا قد استطاعت البقاء في غياب الأكسجين. ومع انخفاض درجة الحرارة فيما بين المليار الثالث والرابع من عمر التاريخ، استطاعت البكتيريا البحرية استخدام ثاني أكسيد الكربون في المحيطات التي يصل إليها ضوء الشمس لإنتاج الأكسجين والكربوهيدرات المعقدة. وقد حدثت زيادة محتوى الأكسجين في الغلاف الجوي في مراحل متعددة، بدءًا بحدوث زيادة

كبيرة منذ نحو ٢٫٥ مليار سنة، ويطلق عليها «حدث الأكسدة العظيم»، مع أنها حدثت فقط بعد زيادات أخرى بعد ذوبان ما يسمى بالأنهار الجليدية لـ «كرة الأرض الثلجية»، بحيث أصبحت مستويات الأكسجين كافية لبقاء الحيوانات متعددة الخلايا. وقد توافرت الظروف الكيميائية الملائمة لغالبية أشكال الحياة المعقدة منذ نحو ٦٠٠ مليون سنة، وهو حدث ربما يُعَدُّ من أهم التغيرات التي حدثت على الأرض.

تستجيب كل الكائنات الحية للضوء (الانتحاء الضوئي) والجاذبية (الانتحاء الأرضي). عادةً ما تنمو الأجزاء العلوية من النباتات بعيدًا عن الجاذبية وتجاه الضوء. وقد تأكد تأثير قوة الجاذبية الخاصة بالأرض على النباتات، عندما نَمَتْ الطحالب التي زُرعت على محطة الفضاء الدولية بشكل لولبي، بدلًا من تركيبها المستقيم الطبيعي. تعتمد آلية التحكم في النمو في النباتات العليا على وجود جسيمات كثيفة صغيرة مليئة بالنشا (البلاستيدات النشوية) وهي التي وُجدت تتحرك بِحُرية داخل سيتوبلازم خلايا تخصيصية تسمى خلايا استشعار الجاذبية. وتوجد تلك الخلايا في رأس الجذر والطبقة الباطنية للبراعم. وعادةً ما تجذب الجاذبية تلك الجسيمات لأسفل في الخلية، ولكن في ظروف الجاذبية متناهية الصغر في الفضاء، «تطفو» وتفشل في إنتاج نمط النمو المعتاد. ويُعتقد أن الترسب الطبيعي للبلاستيدات النشوية داخل الشبكة الهيكلية الخلوية لخيوط الأكتين الدقيقة ينشِّط مسار الإشارات الجزيئية، الذي يؤدي لإعادة توزيع هرمون الأوكسين النباتي. يتسم تغيير مستويات الأوكسين داخل الخلايا بالتعقيد؛ إذ يمكن أن يحفز استطالة الخلايا في البرعم لكنه يثبطه في الجذر.

(٥) عمل الخلايا معًا

يمكن أن نعرف الكثير عن كيفية عمل الخلايا معًا عن طريق دراسة الحيوانات البسيطة مثل كينورهابدايتس إيليجانس، وهي دودة مستديرة في حجم الفاصلة (من علامات الترقيم)، وطولها أقل من ملِّيمتر واحد. ربما قال عنها أستاذ علم أحياء النمو لويس وولبرت: «أكثر الحيوانات التي يمكن تخيلها إثارة للملل.» لكن شعبة الديدان الخيطية التي تنتمي إليها هذه الدودة ربما تمثل ٨٠٪ (رقميًّا) من الحيوانات في العالم. وعلى الرغم من أنها لا تمتلك دماغًا، فإن لديها نظامًا عصبيًّا بسيطًا وآلية اهتزاز وقناة هضمية وقدرة على وضع البيض. وكما ذكرنا في الفصل السابق، تبدأ الحياة بخلايا عددها ١٠٩٠ خلية، لكن تموت ١٣١ منها من خلال عملية الاستماتة أثناء النمو. ويعيش أعضاء تلك

الشعبة داخل التربة، وتتغذى على البكتيريا وتتكاثر عادةً كخنثى، وذلك بالإنتاج المتعاقب للحيوانات المنوية ثم البويضات (هناك دودة واحدة ذَكَر من كل ٢٠٠٠ دودة). بالنظر لحجمها، تشتمل دودة كينورهابدايتس إيليجانس بشكل مثير للدهشة على عدد كبير من الجينات؛ نحو ٢٠ ألفًا (الإنسان لديه نحو ٢٤ ألفًا). والكثير من جيناتها مَعْنِيَّة بعملية انقسام الخلايا ٥٠٪ منها تشترك فيه مع ثمرة الموز. كما أن ثلثها له مثيل مباشر في الإنسان. كيف يمكن أن نفسر وجود هذا العدد الكبير من الجينات في كائن بسيط كهذا؟ أحد الافتراضات أن هناك عددًا مهولًا من جينات المستقبلات الكيميائية؛ مما يسمح للدودة بالاكتشاف الفعال للعديد من الروائح المختلفة عند اصطياد طعامها من البكتيريا. توجد الديدان الخيطية في كل مناخ ونوع تربة يمكن تخيله. وكي تبقى في هذه البيئات شديدة الاختلاف، فقد تطورت، وذلك بتجميع المزيد من الجينات الخاصة بالحماية أو التكيف، كي تسمح لها بالبقاء في ظل التحديات التي تفرضها كل الأنواع المختلفة التي تتغذى عليها من البكتيريا والفطريات وغيرها من أنواع الميكروبات الموجودة بالتربة. خضع نمو دودة كينورهابدايتس إيليجانس للدراسة بالكامل أكثر من أي كائن متعدد الخلايا آخر، ويرجع الفضل في ذلك إلى العمل الحائز على جائزة نوبل الذي قام به سيدني برينر وفريقه، ونحن نعرف الآن بدقة كيف تتطور الخلايا وتعمل معًا، بما في ذلك كيفية اتصال كل الخلايا العصبية البالغ عددها ٣٠٢ خلية معًا.

إذا تحركنا للأعلى على مقياس التطور، فسنجد أن نمو خلايا ذبابة الفاكهة سوداء البطن قد خضع أيضًا للدراسة الدقيقة. ففي غضون ثلاث ساعات من التلقيح، تبدأ خلايا الجنين في إظهار أولى علامات التمايز المرئية، ويعتمد الكائن أو النسيج الذي ينمو على المكان الدقيق لكل خلية. وقد رُصدت بدقة الكيفية الدقيقة لنمو الأعضاء والأنسجة المختلفة من الجنين، بما في ذلك الدماغ والدم والأنسجة الدهنية والصدر وشبكية العينين. فمن خلال جيناتها المحددة بدقة كبيرة، ساعدَنا هذا الكائن النموذجي أن نفهم على وجه الدقة تخطيط بطانة خلايا الحشرة بأكملها. وفي الفصل التالي سنعرض لكيفية نمو هذه الخلايا المأخوذة من الجنين لتصبح الخلايا البالغة الموجودة في جسم أي كائن.

(٦) الجهاز العصبي

لدى معظم الكائنات آلية حركة لإيجاد الغذاء أو الهروب من الخطر. والسوط البسيط في أي نوع من البكتيريا يسمح له بالسباحة، في حين أن الحشرات والأسماك والثدييات

لديها مجموعات معقدة ومترابطة من العضلات والأوتار والأعصاب التي يمكن أن تحرك الجسم بالكامل بسرعة ورشاقة مذهلتين. ويبدأ الشعور بالمثيرات الخارجية والاستجابة لها بواسطة شبكة من الخلايا العصبية. إن الديدان الخيطية ليس لديها دماغ، لكن لديها مجموعة مترابطة من الخلايا العصبية سريعة الاستجابة، تقوم بوظيفة مماثلة للتنظيم بالغ التعقيد للدماغ والجهاز العصبي البشري.

يحتوي الدماغ البشري على نحو ١٠ مليارات خلية عصبية. تكوِّن كل خلية ارتباطات مع آلاف الخلايا الأخرى؛ مما يسمح للدماغ بتخزين ونقل المعلومات، وذلك بنقل الإشارات الكهربائية داخل الخلية والإشارات الكيميائية (الناقلات العصبية) بين الخلايا في شبكة معقدة تمتد عبر الجسم. وهناك ملايين من الخلايا العصبية الحسية بها مستقبلات تحوِّل المثيرات من البيئة (الضوء واللمس والصوت والرائحة) إلى إشارات كهربائية تنقل للدماغ. أيضًا ترسل خلايا عصبية حركية أخرى معلومات من الدماغ إلى العضلات والغدد المفرزة للهرمونات. تنقل الخلايا العصبية الوسيطة المعلومات بين الخلايا العصبية الحسية والحركية. وللخلايا العصبية نتوءات متخصصة تسمى التفرعات العصبية والمحاور. وتجلب التفرعاتُ العصبية المعلوماتِ لجسم الخلايا، في حين تأخذ المحاور المعلومات من جسم الخلايا. وتمتد المحاور لمسافات طويلة، وتكون محاطة بتركيب متخصص يسمى الغمد النخاعي المكون من خلايا تَلُفُّ المحور بطبقات متعددة من الغشاء. وهذا الغمد يعمل كمادة عازلة لتسهيل مرور النبضات العصبية وعزل المحور العصبي من التداخل الخارجي. والتشابكات العصبية هي نقاط الاتصال بين الخلايا؛ حيث تنتقل الإشارات الكيميائية أو الكهربائية. وتعد الخلايا العصبية أطول الخلايا وأكثرها عمرًا. فالخلايا العصبية القشرية النخاعية (التي تربط بين القشرة الحركية والنخاع الشوكي)، والخلايا العصبية الداخلة الأولية (التي تمتد من الأعضاء مثل الجلد والأمعاء إلى النخاع الشوكي، وحتى جذع الدماغ)؛ يمكن أن يصل طولها لعدة أقدام. وتعيش الخلايا العصبية طوال عمر الإنسان، لكن أعدادها تتناقص بمرور العمر. والخلايا الدبقية وثيقة الارتباط بكل الخلايا العصبية؛ حيث تؤدي دورًا في الحماية والتغذية. ولا يمكن فهم الوظائف المعقدة للرؤية والوعي والذاكرة على المستوى الخلوي فقط، ولكن فقط من خلال التفاعلات بين مليارات الخلايا، وهو أمر ربما يُعدُّ من أكثر الخواص المنبثقة تطرفًا في علم الأحياء. وقد توفرت رؤًى متعددةٌ في هذا المجال من خلال الدراسة المستمرة للجهاز العصبي في الديدان الخيطية وذبابة الفاكهة وغيرها من الكائنات البسيطة التي، بمرور الوقت، ستُظهر لنا كيف يعمل دماغنا.

(٧) التغير الخلوي

بمرور الوقت، تجمِّع كل الخلايا تغيرات جينية تضاف إلى تسلسل الـ «دي إن إيه» الخاص بها. وعادةً ما تكون تلك التغيرات نتيجة لتلف بسبب التعرض للإشعاع (الأشعة فوق البنفسجية والأشعة الكونية والنشاط الإشعاعي)، أو التعرض لمستويات قليلة من المواد الكيميائية السامة. ومع حدوثها بشكل عشوائي، فإن غالبيتها لن تؤثر على ٢٪ من الـ «دي إن إيه» (النشط وراثيًّا) الذي يقوم بالتشفير للجينات، ومن ثم لا يكون لها تأثير كبير على الكائن. وقد تحدث الطفرات النادرة الأخرى التي قد تَنتج عنها تكيفات مفيدة من خلال تغيُّر الأحماض الأمينية الفردية لبروتين معين. ويمكن أن يعدِّل هذا من التركيب ثلاثي الأبعاد للبروتين الذي يمكن أن يزيد نشاطه الطبيعي أو يقلله أو يبطله. ويمكن أن ينتج عن التغيرات الأخرى حذف كامل أو جزئي للجينات (بما في ذلك تسلسلات التحكم في الجينات) أو نقصان أو مضاعفة أعداد الجينات؛ مما يؤدي إلى احتمال وجود كميات أكثر أو أقل من بروتين معين. وفي حالات نادرة، قد ينتج عن حدوث تغيير كبير في ترتيب الـ «دي إن إيه» في النواة ظهور جين مهجَّن جديد تمامًا. وهذه آلية تطور في أبسط صورها، وإذا أثرت تلك التغيرات الجينية بشكل عكسي على كائن وحيد الخلية، فسيؤدي ذلك إلى موته. وإذا كانت سمة إيجابية، فستنتقل إلى الأجيال التالية وتثبت في النهاية.

تتعرض الكائنات متعددة الخلايا لنفس الضغط التطوري من خلال تغيرات الـ «دي إن إيه»، لكن كل نسيج أو عضو به مليارات الخلايا، وفي أي لحظة ستكون نسبة منها فقط معرضة لاعتلال أو تغير جيني يؤدي إلى الإصابة بمرض ما. على سبيل المثال، إذا أدى مثل هذا التغير إلى زيادة معدل انقسام الخلايا، فبمرور الوقت ستنمو تلك الخلايا في نهاية الأمر بشكل مفرط مقارنةً بنظرائها من الخلايا الطبيعية (وذلك كما نرى في نمو الأورام). يعتمد التكيف على حدوث تغيرات أكثر دقة في خلايا معينة للاستجابة للتغيرات البيئية. وداخل الجينوم المعقد لمعظم الكائنات، هناك سبل متعددة بديلة للبروتينات يمكن أن تساعد الخلية الفردية في البقاء بعد التعرض لمجموعة متنوعة من عوامل الاعتلال؛ على سبيل المثال التعرض للإشعاع أو المواد الكيميائية السامة أو الحرارة أو نقص أو فرط الأكسجين. وعادةً ما يتم هذا بإصلاح التلف أو إبطاء عمل آلية نمو الخلايا، انتظارًا لاختفاء العامل المسبب للاعتلال. وقد تَطور العديد من سبل الاستجابة الكيميائية الحيوية هذه عن تلك الموجودة في جينومات الكائنات وحيدة الخلية التي ينحدر تكوينها

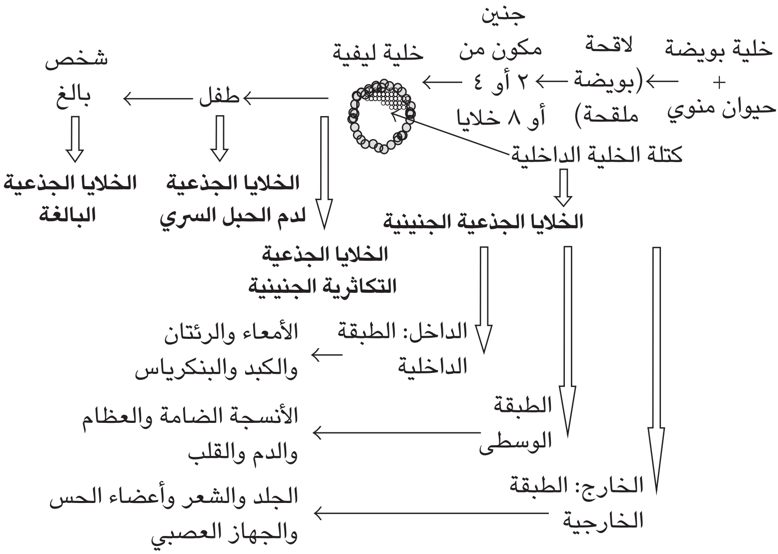
الجيني من ماضٍ سحيق؛ حيث كان مناخ الأرض متطرفًا جدًّا. وفي بعض الأحيان لا يكون بإمكان الخلايا إصلاح التلف، وتموت من خلال عملية الاستماتة (كما أوضحنا في الفصل السابق). وبمرور الوقت تزيد الطفرات الضارة، ويصعب على الكائن التأقلم مع عواقبها. فإذا نتج عن تلك الأخطاء فشل نسيج أو عضو في القيام بمهامه، فإن هذا يعجِّل بموت الكائن. ويحدث اختفاء لجنس بأكمله إذا فشلت غالبية أفراده في التكيف. إن فكرة أن التغيرات التي تحدث في «الخلية» هي القوة الدافعة لعملية التطور تعدُّ مجرد تخمين؛ إذ إن جسم الديناصورات له نفس مكوناتنا البنائية، غير أنها اختلفت بشكل غريب، بعد تسوُّدها للأرض لفترة أطول بكثير منَّا؛ إذ إننا ظهرنا منذ ١٠ آلاف سنة فقط. يبدو أن الهيكل غير المنتظم بشكل متزايد للخواص المنبثقة الناتجة عن تجمع الخلايا لتكوين أنسجة، والأنسجة لتكوين أعضاء، والأعضاء لتكوين كائنات؛ في حد ذاته يجعل المنتج النهائي أكثر حساسية بشكل كبير للتغير البيئي المفاجئ من مكوناته البنائية الأساسية الفردية. ففي النهاية، نحن نعرف أن الخلايا الفردية (الحيوانات المنوية والبويضات) يمكن تجميدها بنجاح لعدة عقود، في حين أن الأفراد الذين يقومون بتجميد أجسادهم (أو ربما رءوسهم) على أمل العيش في المستقبل يضيعون أموالهم هباءً.

الفصل السادس

الخلايا الجذعية

كيف تتكون مليارات الخلايا الموجودة في أجسامنا؟ في النباتات والحيوانات، توجد خلايا قادرة على إنتاج كل أنواع الخلايا التي سيحتاج إليها الكائن من الميلاد وحتى الوفاة. وما إن يبدأ الكائن في النضج، حتى تكون هناك حاجة لخلايا أخرى لإنتاج مجموعات الخلايا المتخصصة المطلوبة لقيام عضو أو نسيج بوظيفته. وتُعرف تلك الخلايا بالخلايا الجذعية. ومع تطور التكنولوجيا وإمكانية التشريح الميكروسكوبي للأنسجة، كان من الواضح أن معظم الأعضاء، إن لم يكن كلها، والأنسجة في الجسم، لها خلاياها الجذعية القادرة على الانقسام والتمايز إلى خلايا عاملة ناضجة. في بعض الجوانب، يمكن تخيُّل تلك الخلايا كلوحة رسم خالية بها العديد من الرسوم الخلوية المخفية الموجودة بالفعل عليها. ويمكن لتجميعات مختلفة من البروتينات (عوامل النمو) أو غيرها من المثيرات، مثل الدهون أو السكريات التي تلامس الخلية، أن تحفز عملية الانقسام، وتسمح للخلايا الوليدة بأن تأخذ خصائص متغيرة. في هذا الفصل سنعرض باختصار لأنواع الخلايا الجذعية ومصادرها.

بشكل عام، يوجد نوعان رئيسيان من الخلايا الجذعية؛ الجنينية والبالغة (الشكل ٦-١). للخلايا الجذعية الجنينية خصائص حيوية مختلفة عن البالغة، التي توجد بالقرب من الميلاد أو الفقس أو الإنبات أو بعده. والنموذج الأصلي للخلايا الجذعية في النمو هو اللاقحة التي تنتج عن اندماج البويضة والحيوان المنوي، والتي لها «القدرة» الكاملة على إنتاج كل أنواع الأنسجة والخلايا المطلوبة في الجسم (لذلك يمكن وصف الخلية الجذعية بأنها «كاملة القدرة»). ومع نمو الجنين تظهر الخلايا الجذعية «متعددة القدرات»، وهي خلايا ذات قدرات متعددة لكنها محدودة. تنقسم تلك الخلايا وتتمايز إلى الفئات الأساسية للخلايا الجذعية الجنينية (المعروفة بطبقات التبرعم في الثدييات)،



شكل ٦-١: أصل الخلايا الجذعية الجنينية والبالغة.

ثم تنمو بدورها في شكل أعضاء وأنسجة. وبدءًا من مرحلة الجنين وحتى البلوغ، يعتمد نموُّنا الخلوي على خلايا «متعددة القدرات» تُنتج، بعد الانقسام والتمايز، أنواع خلايا تنتمي لعائلة خلوية قريبة منها؛ فالخلايا الجذعية «المحدودة القدرة» أقل قدرة، وتُنتج فقط القليل من الخلايا وثيقة الارتباط بها، على سبيل المثال، خلايا الدم النخاعية، والخلايا الجذعية «أحادية القدرة» التي تُنتج نوعَ خلية واحدًا فقط، على سبيل المثال، الخلايا العضلية. وعادةً ما يستخدم مصطلح الخلية السلفية أو الخلية الجذعية السلفية لوصف الخلايا التي تنقسم بشكل سريع، لكنها لم تتمايز بعد. وتصلِح الخلايا الجذعيةُ السلفيةُ البالغةُ الأنسجةَ بإنتاج أنواع الخلايا المتخصصة المطلوبة للحفاظ على إعادة التكوين الطبيعي للأعضاء المتجددة.

قبل المضي قُدُمًا في تناول موضوع الخلايا الجذعية، يجب عرض بعض التطورات التي حدثت في التقنيات العلمية؛ حيث إنها أسرعت كثيرًا من وتيرة فهمنا لهذا المجال. أولًا: كان هناك الاكتشاف العرضي لوجود بروتينات وجزيئات سكرية معينة على سطح

أنواع متعددة من الخلايا الجذعية. وقد حدَّدَت الأجسام المضادة لتلك الجزيئات معالم مجموعات الخلايا الجذعية تحديدًا دقيقًا. ثانيًا: توجد طريقة تسمى فرز الخلايا المستحث بالوميض الفلوري تستخدم أجسامًا مضادة يتم وسمها باستخدام مادة فلورية، وتسمح بفرز الخلايا الحية ميكانيكيًّا تبعًا لبروتيناتها السطحية. بشكل أبسط، يُمزج معلق الخلايا مع جسم مضاد له صبغة فلورية معينة، ثم يمرَّر المزيج عبر أنبوبة ضيقة جدًّا تُضاء بشعاع من الليزر؛ يَكتشف جهازٌ حساسٌ للضوء الخلايا التي تُنتج وهجًا فلوريًّا. ويمكن تحليل أو تجميع الخلايا الموجبة من المزيج من خلال الانحراف الإلكتروستاتي للقطرات الدقيقة وهي تخرج من الأنبوبة. وباستخدام الأنواع نفسها من الجسم المضاد، ولكن مع إرفاقها بخرز مغناطيسي صغير، يمكن فصل الخلايا الجذعية الصافية جزئيًّا بأعداد كافية للاستخدام الإكلينيكي. ويمكن أيضًا متابعة مجموعات الخلايا بعد نقلها إلى مستقبل، وذلك بإرفاق جين بروتيني فلوري أخضر صغير بأحد جيناته البروتينية. وتُنتج طفرات هذا الجين البروتيني الهلامي ألوانًا فلورية عديدة ومختلفة (استجابةً لضوء ذي أطوالِ موجاتٍ محددةٍ من أجل التحليل الدقيق). وعندما يتم التعبير عن هذا الجين، يتألق بروتينه داخل الخلايا. وقد استُخدمت تكنولوجيا «تألق حيوي» مماثلة لرصد الخلايا الفردية داخل الحيوان، عادةً باستخدام الكاميرات الحساسة المطوَّرة أصلًا من أجل المراقبة بالأقمار الصناعية.

(١) نظرة تاريخية

تعرضت نظرية التخلُّق المتوالي في علم الأحياء للتجاهل على مدار ألفي عام، إلى أنْ ذَكَرَها أرسطو أول مرة في كتابه «حول تكوُّن الحيوانات»، وترى هذه النظرية أن نمو النبات أو الحيوان من بويضة أو بوغ يتبع تسلسلًا من الخطوات يتغير خلالها الكائن وتتكون أعضاؤه المختلفة. وعلى الرغم من أن هذه النظرية تبدو بسيطة في عصر علم الوراثة، فإنها لم تَنَل القدر الكافي من التصديق؛ نظرًا لهيمنة النظرية الخلقية ونظرية التكون المسبق لأصل الحياة التي استمرت عدة قرون. لكن في عام ١٧٩٥، فنَّد عالم الأجنة كاسبر فردريك وولف في واقعة شهيرة نظرية التكون المسبق، وأكد صحةَ نظرية التخلق المتوالي. وقد دارت مناقشات خلافية مطولة من جانب علماء الأحياء، أدت في النهاية إلى انتصار نظرية التخلق المتوالي على نظرية التكون المسبق التي سادت فترة طويلة جدًّا. استمرت الدراسة المرئية لمجموعات الخلايا مع التطورات التي حدثت في الميكروسكوبات.

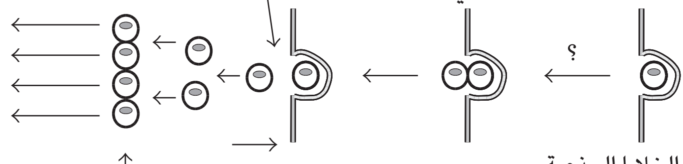
وفي مطلع القرن العشرين، وصف إرنست نيومان الخلايا الموجودة في النخاع العظمي قائلًا:

> الأشكال المختلفة لكل خلايا الدم الموجودة في الدم والأعضاء الليمفاوية وفي النخاع العظمي، كلها فروع من الخلية الجذعية «الليمفاوية». بهذه الطريقة تكمل تلك الخلية الجذعية نفسها مرة بعد مرة، حصريًّا بفعل الانقسام الخيطي أو بفعل خلايا أخرى أيضًا.
>
> على الأرجح كان هذا أول استخدام لمصطلح الخلية الجذعية.

(٢) الخلايا الجذعية الجنينية

يمكن أن تنتج الخلايا الجذعية الموجودة في الجنين عددًا كبيرًا من الخلايا لإنتاج المائتي نوع من الخلايا الموجودة في الجسم البشري. في الإنسان، تكُون لكتلة الخلايا الداخلية (انظر شكل ٦-٢) للجنين في أولى مراحل تكونه ما بين ٥٠ إلى ١٥٠ خلية من ثلاثة أنواع رئيسية. في عام ١٩٨١، وَصَفَ مارتن إيفانز وماثيو كوفمان تكنولوجيا جديدة لمزرعة مِن أجنَّة الفئران واستخراج خطوط الخلايا الجنينية المزروعة. وفي نهاية ذلك العام، كان جايل مارتن أول من استخدم مصطلح «الخلية الجذعية الجنينية» لوصف خطوط الخلايا هذه. وبعد ثمانِي سنوات، فصَل جيمس تومسون مجموعة من الخلايا من كتلة الخلايا الداخلية لجنين بشري في مراحله الأولى، وأثبت وجود أول خطوط خلايا جذعية جنينية متعددة القدرات في مزرعة. والمصدر الحالي للعديد من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية هو عمليات التلقيح الصناعي.

على الرغم من أن الخلايا الجذعية الجنينية لكلٍّ من الفأر والإنسان تتشارك في العديد من السمات الحيوية المتشابهة، فإنها تحتاج إلى بيئات مختلفة للنمو المستمر دون تمايز في الدوارق البلاستيكية. على سبيل المثال، تنمو الخلايا الجذعية الخاصة بالفئران على طبقة من الجيلاتين، وتحتاج فقط إلى إضافة عامل النمو البروتيني (عامل تثبيط سرطان الدم)، في حين تحتاج خطوط الخلايا البشرية المماثلة إلى طبقة مُغذِّية من الخلايا الليفية الحية الخاصة بالفئران وعامل نمو آخر (عامل نمو ليفي بشري). ودون ظروف نمو مُثْلَى، تتوقف الخلايا عن الانقسام وتتمايز بسرعة. وهناك الآن إتقان كبير في عملية إنماء خطوط الخلايا الجذعية الجنينية، وهناك فهم متزايد للجينات التي لها دور



شكل ٦-٢: نموذج بسيط لبيئة خلايا جذعية. تكون الخلية في البيئة خاملة حتى تُنشَّط بفعل مثيرات لم يُتعرف عليها بالكامل بعدُ. وبعد الانقسام، تَقبل البيئة خلية وليدة واحدة، في حين تنقسم الخلية الأخرى، التي تصبح الآن خلية جذعية سلفية، عدة مرات، وتتغير إلى ملايين الخلايا المتمايزة بالكامل.

في الحفاظ على سمات الخلايا الجذعية. إن الحفاظ على وفرة القدرة لهذه الخلايا يتطلب شبكة منظمة تضمن كبح الجينات التي تؤدي إلى التمايز. فالظرف الافتراضي هو تقليل الانقسام وإحداث التمايز. ربما طورت الطبيعة آليةً شِبهَ مضمونة لحماية الكائن من أخطار الخلايا الجذعية الجنينية التي تُفلت من آليات التحكم الطبيعية الخاصة بالنمو.

تنتج خلايا الخط التكاثري الحيوانات المنوية أو البويضات (الخلايا التكاثرية الفردانية) التي لها نصف العدد الطبيعي من الكروموسومات، وتنقل المعلومات الجينية من جيل لآخر. ويمكن بسهولة تمييز تلك الخلايا واسترجاعها والتعامل معها في ذباب الفاكهة. في تلك الأنواع من الذباب، تنمو البويضة على خيط (أو أنبوب مبيضي) داخل مبيض الذبابة. ويتحرك عدد قليل من خلايا الخط التكاثري الجذعية بطول أحد أطرافه بمعدل سرعةٍ يمكن توقعه، وتتمايز إلى بويضات خلال ثمانية أيام. والخلايا الجذعية

محاطة بثلاثة أنواع من الخلايا المتمايزة — الخلايا الخيطية الطرفية، وخلايا القَلَنْسُوَة، وخلايا الغمد الداخلية — التي تساعد على تكوين هيكل أنبوبي الشكل بسيط تشريحيًّا (منطقة التكاثر). والخلايا الموجودة في طرف الأنبوب المبيضي منظمة في بيئة خاصة تحافظ على خلايا النسيج التكاثري الجذعية وتتحكم فيها. يتم تكوين وصلة خلوية خاصة بين الخلايا الجذعية وخلايا القلنسوة. وتحافظ تلك الوصلات على خلية النسيج التكاثري الجذعية في الأمام، وتمنعها من التحرك إلى أماكن قد تتلقى فيها إشارات خاصة بالتمايز. وهناك حاجة لبروتين خاص بالإشارات يعمل على الحفاظ على تلك الوصلات، ويتحكم في معدل انقسام خلايا النسيج التكاثري الجذعية.

في النبات، تتسم كل الخلايا الجذعية بأنها كاملة القدرة، وبإمكانها الانقسام والتمايز إلى كل أنواع الخلايا المطلوبة لإنتاج الكائن بأكمله. ومصطلح «كامل القدرة» قدَّمه عالم النبات النمساوي جوتليب هابرلاندت، لوصف عملية معروفة لكل المزارعين الذين يضعون منذ عهود بعيدة أجزاءً صغيرة من أحد النباتات، مثل الأوراق أو الجذوع أو الجذور في التربة، ويروونها لتتكاثر نباتاتهم الغالية من خلال الفسائل. قام فريد ستيوارد في أواخر خمسينيات القرن العشرين بأول عملية إنبات لنبات كامل (جزرة) من خلية نباتية فردية. ويُعَدُّ نبات أرابيدوبسيس ثاليانا (الذي يعرف أيضًا بجرجير أذن الفأر) نباتًا مزهرًا صغيرًا خضع للدراسة المكثفة، وهو مفيد في الدراسات الوراثية. فالقمة النامية عبارة عن نسيج غير متمايز بشكل كامل موجود في البراعم، ويستمر في تكوين الأوراق والأزهار والفروع طول عمر النبات. إن الخلايا الجذعية التي يتراوح عددها بين ٣٠ و٤٠، والتي توجد في هذا التركيب المعقد، محاطة بملايين الخلايا المتمايزة؛ مما يجعل هذا النموذج نموذجًا صعبًا في دراسته؛ لذا لجأ معظم علماء الوراثة لدراسة أطراف الجذور الأقل تعقيدًا. وباستخدام صفة وراثية طافرة تنتج عددًا كبيرًا من الأنسجة الإنشائية (الجنينية) البرعمية التي يمكن الوصول إليها، تم عمل خريطة تعبيرات جينية للنسيج الذي سمح بتمييز تلك الخلايا الجذعية الخادعة والتمييز الفلوري اللاحق لها.

(٣) الخلايا الجذعية البالغة

تاريخيًّا، بدأ فهمنا للخلايا الجذعية برصد كيفية إنتاج الخلايا الجذعية البالغة لأعداد كبيرة من الخلايا الوليدة البالغة. تطلبتْ الأفكار بعيدةُ النظر لإرنست نيومان في مجال إنتاج الدم من النخاع العظمي وجودَ مزرعة فعلية لإكمال الأدلة على ذلك. ولم يتم

الوصول إلى تلك الأدلة إلا بعد ٦٠ سنة لاحقة، عندما اكتشف الباحثون أجزاءً متعددة من هذا اللغز المعقد، موضحين أن الخلايا الجذعية الموجودة في النخاع العظمي يمكن أن تجدد نفسها، هذا إلى جانب توفير كل الخلايا البالغة المختلفة في الدم وانقسامها.

في عام ١٩٦١، أجرى إرنست ماكولك وجيمس تيل سلسلة من التجارب التي تضمنت حقْن خلايا نخاع عظمي في أوردة ذيول فئران مُنعت من إنتاج خلاياها الجذعية من خلال جرعة مميتة من الأشعة السينية. وقد لوحظ نمو عُقيدات مرئية في طحال الفئران، وكانت أعداد تلك العقيدات متناسبة مع عدد خلايا النخاع العظمي المحقونة. ورأى ماكولك وتيل أن كل عُقَيدة تنشأ من خلية نخاعية واحدة، ربما خلية جذعية. ووفر هذا المقياس القائم على الحيوانات لخلايا النخاع العظمي الجذعية الأداة الأساسية لقياس أعداد الخلايا الجذعية في السنوات الثلاثين التالية. وفي أوائل السبعينيات من القرن العشرين، أوضح مايك ديكستر أنه من الممكن إنماء خلايا نخاع عظمي بدائية لعدة أسابيع في دوارق مَزارع معملية، إذا استُخدمت طبقة مُغذِّيَة من خلايا ضامة (وهي مجموعة مختلفة من أنواع الخلايا غير الخاصة بالدم توجد في النخاع العظمي).

في العقود التي تَلَتْ ذلك، اكتُشف العديد والعديد من الخلايا الجذعية البالغة الخاصة بالأنسجة. وكل تلك الخلايا قادرة على الانقسام والتمايز إلى أنواع الخلايا المكوِّنة لنسيجها المعنِيِّ. وقد دل النمو الذي رُصِد للخلايا العصبية الجديدة في الفئران على وجود خلايا جذعية في الدماغ البالغ. وهذه الملحوظة المهمة كانت معاكسة للأفكار السابقة بأن خلايا الدماغ تستمر طوال عمر الكائن. ومنذ ذلك الحين، تمت دراسة الخلايا الجذعية في دماغ الفئران والطيور المغردة والرئيسيات البالغة، بما في ذلك الإنسان. ونمو الخلايا العصبية الجديدة (وهي عملية تُعرف بتخلق النسيج العصبي) يتم بشكل حصري في موضعين في الدماغ. ويمكن إنماء الخلايا الجذعية العصبية في المعمل في بيئات متخصصة عبارة عن تجمعات لخلايا حرة الحركة، تحتوي على عدد كبير من الخلايا الجذعية. وبتغيير ظروف المَزارع، يمكن أن تتمايز إلى كلٍّ من الخلايا العصبية (وهي الخلايا القابلة للاستثارة كهربائيًّا التي تعالج وتنقل المعلومات) والخلايا الدبقية (وهي الخلايا التي تغذي وتحمي الخلايا العصبية للدماغ).

للأعضاء الأخرى خلايا جذعية توفر الخلايا البالغة المطلوبة باستمرار أو في مراحل معينة من النمو. وتتضمن الأمثلة الخلايا الجذعية الثديية التي هي مصدر لخلايا الغدة الثديية أثناء البلوغ. وقد عُزلت هذه الخلايا من نسيج من الفئران والإنسان، وتمايزت

في المزارع إلى خلايا طلائية لمعية (الطبقة الداخلية للخلايا التي يحتمل إنتاجها للَّبن) وخلايا طلائية عضلية (الطبقة الخارجية)، إلى جانب امتلاكها القدرة على إعادة إنتاج العضو بالكامل في الفئران. يمكن أخذ الخلايا الجذعية الشمية البشرية البالغة من الخلايا المخاطية الموجودة في بطانة الأنف. وبشكل مشابه إلى حدٍّ ما للخلايا الجذعية الجنينية، يمكن لتلك الخلايا أن تتمايز لمجموعة متنوعة من أنواع الخلايا، وتُعَدُّ بمنزلة مصدر علاجي محتمل؛ نظرًا لسهولة استخراجها، خاصةً في الأشخاص الأكبر سنًّا. وتحتوي بصيلات الشعر على أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية، ويمكن أن تنتج خلايا عصبية وخلايا شوان (التي تفرز الغمد النخاعي الميالينى)، والخلايا الليفية العضلية (التي هي مزيج بين الخلايا الليفية والخلايا العضلية الملساء المهمة في التئام الجروح)، والخلايا الغضروفية (وهي الخلايا التي تكون الغضاريف وتحافظ عليها)، والخلايا الميلانينية (الخلايا المنتجة للميلانين التي تعمل على اسمرار البشرة عند التعرض للشمس). تشكل الخلايا القاعدية نحو ٣٠٪ من النسيج الطلائي للرئة، وفي الإنسان، هي موجودة في قنوات التنفس. وهي غير قابلة للتمايز بشكل نسبي، وربما تعمل كخلية جذعية لهذا النسيج. وقد تؤدي دراسة خصائصها الحيوية بشكل أكبر إلى استخدامها في إعادة إنتاج الرئتين. وتحدث عملية تجمع الخلايا البطانية في بطانة الأوعية الدموية بشكل أساسي أثناء نمو الجنين. كان يُعتقد أن تلك الخلايا مشتقة من خلايا جذعية سلفية بطانية أثناء النمو، لكن في التسعينيات من القرن العشرين جرى التعرف على خلايا جذعية بطانية بالغة مفترضة في دم فئران بالغة. وترى الأبحاث الحديثة أن الخلايا السلفية البطانية البالغة مهمة لإنتاج الأوعية الدموية، خاصة عندما يحتاج ورمٌ نامٍ لإنماء أوعية دموية جديدة ويقوم بذلك. وتُستخدم الخلايا الجذعية السلفية البطانية؛ مثل الخلايا الجذعية الدموية، في مجرى الدم من قِبَل عوامل نمو قبل أن تنتقل إلى مكان الورم. ويمكن أن يؤدي تدمير تلك الخلايا داخل النخاع العظمي إلى تقليل معدل نمو الورم؛ حيث لا يمكن لأي ورم أن يكبر محيطه أكثر من ملِّيمترين دون تدفق الدم له.

(٤) خصائص الخلايا الجذعية

تبقى أعداد الخلايا الجذعية البالغة كمجموعة صغيرة ثابتة من الخلايا داخل أي نسيج معين. وبسبب نزوعها إلى الانقسام، فإن أي خروج عن السيطرة من جانبها قد يكون مُهلكًا للحيوان أو النبات. على الجانب الآخر، تحتاج كل خلية لتجديد نفسها إلى جانب

توفير خلايا وليدة سلفية قادرة على التمايز والانقسام السريع لإنتاج ملايين الخلايا المطلوبة لعمل أي عضو أو نسيج. ولشرح هذه الملاحظة في النخاع العظمي، اقترح راي سكوفيلد الافتراض القائل بأن الخلايا الجذعية توجد في مكان أو بيئة متخصصة. وتتكون تلك البيئة من مجموعة من الخلايا المخصصة لتوفير بيئة دقيقة للحفاظ على خلية جذعية واحدة (الشكل ٦-٢). وتعمل تلك البيئات عمل «معسكرات القاعدة»؛ حيث تُحفَظ فعليًّا الخلايا الجذعية، فتعمل كمخزن مستمر لإعادة إنتاج الأنسجة. وبالحفاظ على التوازن بين التجديد الذاتي والتمايز، تلعب البيئة دورًا أساسيًّا في التحكم في مصير الخلايا الجذعية والحفاظ على أعدادها. وفي أغلب الحالات تبقى الخلايا الجذعية البالغة الموجودة في تلك البيئات خاملة، حتى تستقبل إشارات من البيئة الدقيقة التي تحفِّز انقسام الخلايا الجذعية. وما زالت ماهية تلك الإشارات غير واضحة. وتبقى الخلية الوليدة في البيئة كخلية جذعية، في حين تتركها الخلية الأخرى التي لم تَعُدْ تناسب تلك البيئة، وتمر بعملية انقسام وتمايز سريعَيْنِ لبناء خلايا بالغة. وإذا تم تحفيز البيئة الدقيقة أكثر، على سبيل المثال بإدخال بروتين محفِّز للنمو، يمكن تسريع معدل تلك العملية بشكل أكبر. وقد تم إثبات نموذج البيئة في مجموعة متنوعة من دراسات الخلايا الجذعية في نظم حيوية أخرى؛ مثل مبايض الذباب والنباتات وخبايا القولون في الثدييات. ولا يزال الغموض يعتري مسألة كون هذا النموذج البسيط عامًّا في كل الخلايا الجذعية أم لا.

تتسم الخلايا الجذعية البالغة بخاصية المرونة، أو ما بعد التمايز، وتعني ببساطة أن نوعًا من الخلايا الجذعية، تحت ظروف مختلفة، يمكن أن يتحول لنوع خلية آخر. على سبيل المثال، في الفئران والبشر، يمكن للخلايا الجذعية الجنينية الخاصة بالنخاع العظمي، وتلك السلفية الكبدية البالغة، وغيرها من الخلايا الجذعية؛ إنتاجُ خلايا بالغة في الكبد. ويمكن أن تحدث هذه التحولات في المعمل، وذلك بإدخال بروتينات عوامل نمو للخلايا الجذعية، أو بزرع خلايا في الكبد؛ حيث تستطيع إعادة الانتشار، وفي بعض الأحيان حتى يمكن أن تحسِّن من وظائف الكبد.

في الجنين، هناك ثلاثة أنواع أساسية من خلايا طبقة التبرعم؛ وهي: الطبقة الخارجية (المسئولة عن تكون الجهاز العصبي والشعر ومينا الأسنان والخلايا الكيراتينية للجلد)، والطبقة الداخلية (المسئولة عن تكوُّن الأمعاء والجهاز التنفسي والمثانة)، والطبقة الوسطى (المسئولة عن تكون العظام والعضلات والأنسجة الضامة، والطبقة الوسطى

من الجلد والكبد والنخاع العظمي). ومن المثير للدهشة أن هذه الأنواع الثلاثة من الخلايا قد وُجد أنها تُنتج خلايا بالغة مشتقة بصورة طبيعية من خط تكاثري مختلف.

ما لم يتضح بعدُ هو آلية عمل عملية ما بعد التمايز الخاصة بالخلايا الجذعية. فمصير الخلية الجذعية يتحدد جزئيًّا من خلال صفاتها الوراثية عند الانقسام، وأيضًا من خلال الإشارات الخارجية التي تستقبلها. فإذا استقبلت إشارات خارجية متضاربة، يمكن أن تغير الخلية صفاتها الوراثية، وتتغير لنوع خلية مختلف. ولأنها صغيرة نسبيًّا وغير مميزة تركيبيًّا، قد ثبت أن التمييز المرئي للخلايا الجذعية البالغة صعب. وقد أشير إلى أن المرونة يمكن تفسيرها بوجود مجموعتين أو أكثر من الخلايا الجذعية داخل النسيج. على سبيل المثال، تتطور الخلايا الجذعية البالغة إلى أنواع خلايا بالغة، في حين أن عددًا أصغر من الخلايا الجذعية التكاثرية لا يزال بإمكانه إنتاج كل أنواع الخلايا. وهناك نموذج آخر يحاول تفسير التوازن بين التجديد الذاتي للخلايا الجذعية وتمايزها في النخاع العظمي وبصيلات الشعر والأمعاء، وهو يفترض أن أي خلية جذعية يمكن أن توجد في حالتين مختلفتين. فهي تكون خاملة، وهي خلية جذعية تحتفظ بإمكانية كاملة للنمو، في حين تكون الخلايا الجذعية الأخرى نشطة، قادرة على إنتاج أعداد كبيرة من الخلايا المتمايزة. ويتم التحكم في التوازن بين الخلايا الجذعية النشطة وغير النشطة من خلال مستويات بروتينات نمو متعددة خاصة بإرسال الإشارات اكتُشفت في البداية في ذباب الفاكهة، وهي الآن ضرورية في كل الخلايا الحيوانية.

تتسبب الأنشطة الأيضية العادية — خاصةً تناسُخ الـ «دي إن إيه»، عند تلازمها مع عوامل بيئية مثل المواد الكيميائية المسرطنة والأشعة فوق البنفسجية والإشعاع — في تلفِ الـ «دي إن إيه». وقد قُدِّر أنه من الممكن أن تحدث حتى مليون حالة تلف في المكونات الجزيئية لـ «دي إن إيه» في كل خلية يوميًّا. وتمتلك الخلية مجموعة من العمليات التي يمكن من خلالها تحديد مكونات الـ «دي إن إيه» التالفة وإصلاحها. وأغلب تلك التغيرات في الـ «دي إن إيه» غير ضارة، وبعضها ربما يوضح سبب اختلافنا بعضنا عن بعض. وبعضها يسبب تلفًا هيكليًّا في جزيء الـ «دي إن إيه» ويغير قدرة الخلية على البقاء. ومن أمثلة تلك التغيرات المهلكةِ التشابكُ أو الانكسار الكيميائي لسلاسل الـ «دي إن إيه». ويتم التعرف على فشل العمليات الطبيعية لإصلاح الـ «دي إن إيه» في الخلية من خلال بروتين بي٥٣ (الذي عرضنا له في الفصل الثالث). تدخُل الخلية بعد ذلك في حالة دائمة من الخمول تُعرف بالهرم، أو تموت بفعل عملية الاستماتة. وفي غياب استجابة بروتين

بي٥٣، قد تبدأ الخلية التالفة في القيام بعملية انقسام غير محكومة ينتج عنها الإصابة بالسرطان.

لكل الخلايا الحيوانية ساعة داخلية للهرم. فكل كروموسوم له تراكيب وقائية في طرفيه تسمى التيلوميرات، التي تتكون من تكرارات لتسلسل الـ «دي إن إيه» TTAGGG. وتقي التيلوميرات من اندماج أطراف الكروموسومات؛ مما يمنع تكوُّن الكروموسومات الحلقية. وفي كل مرة تنقسم فيها الخلية، لا يتم استبدال نسخة أو نسختين من هذا التسلسل. وفي النهاية، وبعد عدة عمليات انقسام، تبدأ تلك الوقاية عند التيلوميرات في الضعف، وتبدأ أطراف الكروموسومات في «التآكل»، وعندها تتوقف عملية الانقسام. وتتجنب الخلايا الجذعية الجنينية تلك المشكلة، فيما يتعلق بعدد عمليات الانقسام «المسموح بها»، بإنتاج إنزيم يسمى التيلوميريز، الذي يصلح التلف ويسمح بعمليات الانقسام المتعددة المطلوبة في مراحل النمو المبكرة. وفي النسيج البالغ، يكون أيضًا للخلايا التي تحتاج للانقسام باستمرار (على سبيل المثال، الخلايا المناعية والخلايا الجذعية الخاصة بعضو معين) مستوياتٌ مرتفعة من هذا الإنزيم، في حين أن معظم أنواع الخلايا الأخرى تعبر عنه في مستويات قليلة. وعادةً ما توجد مستويات عالية منه في خلايا الأورام سريعة الانقسام.

تبقى الخلايا الجذعية في القمم النامية في النباتات نشطةً طوال حياتها التي قد تطول لقرون في بعض الأشجار، والتي تكون فيها معرَّضة دومًا لأخطار بيئية تتسبب في حدوث تلف وطفرات بالحمض النووي «دي إن إيه». وكل النباتات لها آليات تتفاعل بحساسية عالية مع تلف الـ «دي إن إيه»؛ نتيجة التعرض للإشعاع أو المواد الكيميائية التي تؤدي لتسمم الخلايا، وتعلن الموت المبكر للخلايا. وقد رُصدت عمليات مشابهة في الخلايا الجذعية للنخاع العظمي للفئران. وتطوُّر هذه الطريقة الحازمة للحفاظ على التكامل الجينومي في مجموعات الخلايا المهمة هذه مختلفٌ عن الموت المبرمج للخلايا. على الجانب الآخر، يحدث انخفاض ملحوظ في أعداد الخلايا الجذعية البالغة في العديد من أنسجة الثدييات بمرور الوقت؛ ربما بسبب تلف الـ «دي إن إيه» التدريجي. وهذا يؤثر على قدرتها على الانقسام بتقدم العمر، وذلك بدفع الخلايا إلى وضع الخمول. وقد يقل أيضًا عدد بيئات الخلايا الجذعية. إننا نكبُر في السن؛ لأن خلايانا الجذعية تكبر نتيجةً لآليات تثبط نمو الخلايا السرطانية في شبابنا.

(٥) الخلايا الجذعية السرطانية

اكتسبت فكرة الخلايا الجذعية السرطانية مصداقية متزايدة تدريجيًّا في السنوات العشر الأخيرة. كان سرطان الدم هو أول أنواع السرطانات التي وُجد أن لها خلايا جذعية، ولكن يُعتقد أن سرطانات الدماغ والقولون والمبايض والبنكرياس والبروستاتا لها أيضًا خلايا جذعية. أصل تلك الخلايا محل جدل، والمفهوم قائم على فكرة أن مجموعة من الخلايا الخبيثة — كما هو الحال مع الخلايا الجذعية الطبيعية — لها القدرة على تجديد نفسها وإعادة بناء الأورام بشكل لانهائي في مواضع بعيدة. وكما هو الحال مع الخلايا الجذعية الطبيعية، تنقسم تلك الخلايا ببطء (بعبارة أخرى، تجدِّد نفسها)؛ مما يجعلها مقاوِمة أكثر للعقاقير المضادة للسرطان التي عادةً ما تقتل الخلايا سريعة الانقسام، في حين تبقى حساسية خلاياها الوليدة المتمايزة. أحد تفسيرات الخلايا الجذعية لسرطان الدم أن التَّلَفَ الجيني الذي يؤدي للإصابة بالسرطان يحدث في الخلية المتمايزة حديثًا متبوعًا بفقد تمايز يحفَّز بفعل بيئة الخلية الجذعية؛ مما ينتج عنه إمداد محدود جدًّا — لكنه دائم — من الخلايا الجذعية الخاصة بسرطان الدم. في الأورام الصلبة، من الصعب جدًّا تحديد الأصل الدقيق لخلية السرطان الجذعية المفترضة؛ إذ يكون للورم مجموعة متباينة من الخلايا الطافرة. ومن بين تلك الخلايا ربما توجد أنواع عديدة من الخلايا الجذعية؛ واحدة مثالية للبيئة المعنية والعديد من الخلايا الجذعية الأقل نجاحًا. والخلايا الأخيرة يمكن أن تصبح أكثر نجاحًا في بعض البيئات؛ مما يسمح للورم بالتكيف أكثر مع التغيرات التي تحدث في بيئته. وربما يؤدي إجراء المزيد من الدراسات على الخلايا الجذعية إلى تطوير علاجات جديدة للسرطان.

الفصل السابع

العلاج الخلوي

معظم الأمراض لها أصول خلوية، والغالبية منها يمكن إرجاعها لخلل كيميائي حيوي بسيط يمكن تصحيحه باستخدام العقاقير؛ حيث تعود الخلايا لحالتها شبه الطبيعية ويشعر المريض بتحسن. تبدأ بعض الأمراض المعقدة بتحولات جينية تمنع التعبير عن بروتين معين أو تغير تركيب بروتين بطريقة تغير من وظيفته أو تجعله غير فعَّال. وحتى مع الضوابط والتوازنات لعمليات الإصلاح الداخلي وانتحار الخلايا، يمكن أن تُفلت بعض التغيرات الجينية التي — عندما تشترك في عمليات الخلايا الأساسية — يمكن أن يكون لها تأثير مدمر على نمو أو عمل الخلايا. يؤدي النمو الزائد الناتج عن التغيرات الجينية إلى حدوث السرطان؛ حيث تُغير الخلايا «الخارجة عن السيطرة» جوانبها الوراثية وتطور قدرتها على الانقسام اللانهائي، وفي بعض الأحيان تكتسب القدرة على غزو أنسجة أخرى. ببساطة، يتطلب علاج تلك الأمراض إزالة الخلايا الخارجة عن السيطرة، أو إصلاحها، أو استبدالها وهو الأفضل. هناك الكثير من الأمراض الأخرى التي لا تهدد الحياة بشكل مباشر، ولكن لا يمكن التعامل معها بالعلاج بالعقاقير بسبب طبيعتها الكيميائية الحيوية المعقدة. ويكون الحل المثالي للتعامل معها هو التعامل مع المرض من جذوره باستبدال الخلايا المعيبة. وتسمى هذه العملية بالعلاج الخلوي، ويمكن أن تأخذ أشكالًا عديدة. ومن أكثر تلك الأشكال شيوعًا زرعُ خلايا عاملة ناضجة، كما في نقل الدم، وزرع خلايا جذعية، كما في زرع النخاع العظمي. ما زلنا نترقب وجود علاج قياسي لإدخال خلايا حيوانية أو بشرية معدلة تستبدل مادة مهمة؛ مثل الخلايا المنتجة للأنسولين لعلاج مرض السكر.

يقول كثيرون إن الطبيب والكيميائي السويسري فيليبوس باراسيلسوس هو أول من وصف مفهوم العلاج الخلوي في كتابه «كتاب الجراحة العظيم»، الذي نُشر عام

١٥٣٦، والذي كتب فيه: «القلب يعالِج القلب، والرئة تعالج الرئة، والطحال يعالج الطحال؛ المِثْل يعالج المِثْل.» جاءت هذه الملحوظة من نظريته التي تقول إن تناول أعضاء حيوانات سليمة تُحْيي وتعيد بناء الأعضاء التالفة أو الهَرِمة المعنية؛ وهي نظرية خاصة بالتغذية أكثر من المعالجة الخلوية المعاصرة. وفي عام ١٦٦٧، حاول جان-باتيست دينيس، الذي كان يعمل في المعمل الملكي للملك لويس الرابع عشر، إجراءَ عملية نقل دم من عجل إلى مريض عقلي. حدثت أول عملية مسجلة لنقل خلايا غير الدم عام ١٩١٢ عندما حاول الأطباء الألمان علاج الأطفال الذين كانوا يعانون من ضعف في الغدة الدرقية بزرع خلايا غدة درقية. وفي عام ١٩٣١، أصبح الطبيب السويسري بول نيهانس «أبو العلاج الخلوي» بالصدفة، عندما أدخل نسيج غدة درقية من عجل، بعد مزجه بمحلول ملحي، في مريض حالته سريعة التدهور يعاني من تلف شديد في غدده الدرقية من جرَّاء عملية أجريت له. استعاد المريض عافيته وعاش لمدة ثلاثين عامًا أخرى. أصبح نيهانس مشهورًا بعلاجاته الخلوية، وكان من بين مرضاه أفرادٌ من عائلات مالكة عدة، والبابا بيوس الثاني عشر، وسياسيُّون، ونجوم سينمائيون مشهورون. وبقي اسمه وبعض علاجاته، لا سيما تلك الخاصة بالجَمال والعناية بالجلد، في عيادة بول نيهانس التي أسستها ابنته في سويسرا. كان القرن العشرون حافلًا بما يسمى العلاجات الخلوية. فقد رُوِيَ أن جون برينكلي — المعروف بأنه «طبيب غدة الماعز» — أجرى ستة عشر ألفَ عمليةٍ، زرع فيها أنسجة من خصية الماعز الصغير في الأشخاص، مؤكدًا فاعليةَ هذا الإجراء في علاج العقم، ومدَّعيًا أنه يمكن أن يعالج حالاتٍ بدءًا من حَبِّ الشباب وحتى الجنون. وقد سُحبت رخصة ممارسته للطب على أساس عدم مراعاته للجوانب الأخلاقية وقيامه بتصرفات غير مِهنيَّة. وقد روج جيمس ويلسون لاستخدام خلايا النسيج الضام للبقر، وادَّعى أن المستحضرات الخلوية التي تؤخذ عن طريق الفم «لديها القدرة على الانتقال لأي نسيج يحتاج للإصلاح، وأنه بمجرد وصولها إلى المكان المطلوب تأخذ سمات الخلية السليمة المرتبطة بها.» وقد أدت محاولات أخرى على مسارات مماثلة إلى مئات من حالات الوفاة؛ وذلك بسبب التفاعلات المناعية العنيفة للعدوى البكتيرية أو الفيروسية، بما في ذلك وفاة رجلين بسبب الغرغرينا الغازية بعد حقنهما بخلايا من أجنَّة خِرَاف. هناك عمليات زرع خلايا جنينية أخرى، قد تكون أكثر إثارة للجدل، أجراها نيهانس في سويسرا. في السبعينيات من القرن العشرين، أنشأ تلميذه وولفرام كوناو عيادة في المكسيك؛ حيث لا توجد لوائح تنظيمية، واستخدم خلايا جنينية من حوت أزرق اشتراه

من الصيادين المحليين، مع عدد من الخلايا الحية مجهولة المصدر؛ من أجل «علاج» المرضى من مجموعة متنوعة من الأمراض. ونتيجةً لهذا «التدجيل» والسمعة السيئة التي اكتسبتها العلاجات القائمة على الخلايا، لا عجب في تلك النظرة المتشككة للعلاجات القائمة على الخلايا وقت أن كنا نقترب من القرن الحادي والعشرين.

(١) زرع خلايا الدم

بدأ نقل الدم باستخدام دم الحيوانات في أواخر القرن الخامس عشر، لكنه لم يكن ناجحًا بسبب عدم توافق فصائل الدم وبسبب العدوى. وكانت نتيجة حالات الوفاة الكثيرة جرَّاء ذلك أن جرى حظر تلك العملية عبر أوروبا لأكثر من ١٥٠ عامًا. ومع بداية القرن العشرين، اكتشف كارل لاندشتاينر فصائل الدم البشرية (A وB وAB وO)، وحصل بموجب ذلك على جائزة نوبل عام ١٩٣٠. يؤدي مزج الدم من أشخاص ذات فصائل غير متوافقة إلى تخثر الدم أو تجلطه. اكتشف لاندشتاينر أن تلك العملية ترجع لتفاعل مناعي بين فصائل الدم غير المتوافقة. وقد اعتمد تصنيف فصائل الدم على وجود أو غياب مستضدات وراثية، بما في ذلك بروتينات وكربوهيدرات ودهون، على سطح كرات الدم الحمراء. فإذا أُدخل دمٌ غير متوافق، تُهاجِم الأجسامُ المضادة في بلازما دمِ المتلقي كراتِ الدم الحمراء الجديدةَ وتدمِّرها في عملية تسمى انحلال الدم، تؤدي إلى فشل كلوي وصدمة في الدورة الدموية. إن نقل الدم الآن إجراء روتيني، وأغلب الدم الذي يتم التبرع به تتم تجزئته إلى مكوناته، التي تتضمن كرات الدم الحمراء والصفائح الدموية وكرات الدم البيضاء والبلازما والبروتينات المختلفة؛ مثل الأجسام المضادة وعوامل التجلط (راجع الفصل الخامس). يسمح نقل مكونات محددة بتحديد نوعية العلاج، وتقليل الآثار الجانبية والاستخدام الفعال لوحدات الدم. على سبيل المثال، يمكن أن تساعد الصفائح الدموية في استعادة الدم لقدرته على التجلط عند نقله لأشخاص لديهم صفائح دموية قليلة جدًّا (أو ما يعرف بنقص الصفائح الدموية)، وهي حالة تؤدي إلى نزف حاد وتلقائي، ويكون في بعض الأحيان أحد الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي. وفي حين أنَّ نقل كرات الدم البيضاء نادر لعلاج حالات العدوى، فإنه يُستخدم في العلاج عندما تُعدَّل الخلايا وراثيًّا لاستدعاء أي نشاط خلوي مضاد للأورام.

في السبعينيات من القرن الماضي، أثبت إدوارد دونال توماس أن خلايا النخاع العظمي المحقونة عبر الوريد يمكن أن تنتشر في النخاع العظمي وتُنتج خلايا دم

طبيعية، وهو عمل حصل بموجبه على جائزة نوبل في عام ١٩٩٠. والخلايا النشطة في هذه العمليات عبارة عن خلايا جذعية دموية بالغة. تدمر العقاقير القاتلة للخلايا المطلوبة لعلاج السرطان كلَّ الخلايا التي تنقسم، ومن ثم لا تفرق بين خلايا الأورام وخلايا الدم الجذعية. ويعوض استبدال خلايا المريض الجذعية بعد العلاج الكيميائي مجموعات الخلايا المزروعة بالنخاع العظمي، ويحفز على استئناف إنتاج خلايا الدم الطبيعية. تُستخدم عمليات زرع النخاع العظمي في مجموعة متنوعة من علاجات أنواع السرطانات المختلفة، بما في ذلك سرطان الدم وسرطان الغدد اللمفاوية، لإصلاح تلف النخاع العظمي الذي تَسبب فيه العلاج الكيميائي. وقد نجحت أيضًا عمليات زرع النخاع العظمي في علاج حالات فقر الدم، وغيرِها من الأمراض التي يحدث فيها تلف أو غياب للخلايا الجذعية.

يَستخدم العلاج بالخلايا الجذعية الدموية الذاتية خلايا المريض الجذعية التي تُستأصل وتنقَّى قبل العلاج. تتميز عمليات الزرع الذاتية بأنها خالية نسبيًّا من العدوى، فضلًا عن أن استعادة الوظائف المناعية تتم بشكل أكبر وبسرعة أكبر. لا تكون تلك العمليات ممكنة دائمًا، ومن ثم تكون هناك حاجة للمصادر الأخرى للخلايا الجذعية. تتضمن عمليات زرع خلايا الدم الجذعية الخَيْفية (الآتية من فرد آخر من نفس النوع) الاستعانةَ بمتبرع سليم الجسم، لا بد أن تكون أنسجته قريبة جدًّا من أنسجة المريض. وكلما كان المتبرع أقرب وراثيًّا من المريض (أحد أقاربه عادة)، كان هناك توافق كبير في بروتينات معينة على سطح الخلية تسمى معقد التوافق النسيجي. بل إن اختلافًا في زوج قاعدة «دي إن إيه» وحيد يَنتج عنه تسلسل أحماض أمينية متغير لأحد بروتينات التوافق النسيجي الخمسة؛ يمكن أن يؤدي إلى عدم التوافق. تستطيع مراكز زرع النخاع العظمي الكبرى مراجعة تسلسل الـ «دي إن إيه» الخاص بكل جينات التوافق النسيجي الخمسة للتحقق من وجود توافق. والتوائم المتوافقة هي وحدها التي يوجد بينها توافق تام في الخلايا الجذعية، لكن إذا لم يكن المتبرع من أقارب المريض، يجب أن يوجد جانب كبير من التوافق قدر الإمكان؛ إذ يزيد عدم التوافق من احتمال رفض الجسم للخلايا الجديدة، أو رفض الخلايا الجديدة للجسم. وينتج عن كلتا الحالتين رد فعل مناعي يمكن أن يكون مميتًا.

في العلاجات الأولى، كان النخاع العظمي يؤخذ من عظْمة كبيرة من المتبرع، هي الحوض غالبًا، من خلال إبرة تصل إلى مركز العظمة. يشار لهذا الأسلوب بحصد

النخاع العظمي، ويتم في ظل تخدير عام مع كل متطلبات الرعاية للمتبرع. الآن يمكن أخذ الخلايا الجذعية من الدم الدائر. وقد تطورت تلك الطريقة من ملاحظة أن الخلايا الجذعية الدائرة تَزيد بشكل كبير بعد حقن عامل نمو بروتيني خاص بالدم. ويُعطى المتبرعون عاملَ النمو وتُجمع خلاياهم الجذعية بواسطة جهاز فصل آلي، وبعد ذلك تعاد كرات الدم الحمراء إلى المتبرع.

يمكن أيضًا عزل كميات مفيدة من الخلايا الجذعية الدموية من السائل الأمينوسي والحبل السري. فدم الحبل السري به تركيز عالٍ من الخلايا الجذعية، لكنه كافٍ فقط لعمليات زرع الخلايا الجذعية الدموية في الأطفال الصغار. وباستخدام مزيج من عوامل النمو، من الممكن زيادة أعداد الخلايا الجذعية في الحبل السري؛ مما يسمح باستخدامه في عمليات الزرع في البالغين. تُنتج الخلايا الجذعية الخاصة بالحبل السري بوجه عام مستوياتٍ منخفضةً من داء رفض الطُّعم للمضيف. وقد تحوَّل تخزين خلايا الحبل السري الجذعية الخاصة بالفرد من أجل استخدامها المحتمل في المستقبل عندما يصبح بالغًا إلى تجارة واسعة تستفيد منها شركات تخزين الأنسجة.

(٢) زرع الخلايا الجذعية للأعضاء

في أوائل ستينيات القرن العشرين، استُخلصت خطوط الخلايا السرطانية الجنينية الخاصة بالفئران التي لها خصائص الخلايا الجذعية من أورام خلايا تكاثرية. ويتكون هذا النسيج السرطاني من خلايا تكاثرية مشتقة من المبيض بشكل مباشر أو غير مباشر؛ نتيجة لعيوب خِلقية ناتجة عن أخطاء في نمو الجنين. وكان يعوق استخدامَ تلك الخلايا مشكلاتٌ متعلقة بالطفرات الوراثية وعدم الاستقرار الجينومي. أدى عزل خطوط الخلايا الجذعية الجنينية من الأجنَّة الطبيعية (راجع الفصل السادس) إلى التغلب على تلك العيوب، وبدء مجالٍ بحثيٍّ جديد يستكشف احتمالات عزل وتعديل الخلايا الجنينية البشرية، لإمكانية استخدامها كعلاج بالخلايا الجذعية في البالغين.

استُخدمت الخلايا الجذعية الجنينية للفئران بكثافة في إنتاج فئران معدلة وراثيًّا. وتلك الفئران المعدلة وراثيًّا مفيدة للغاية؛ إذ إنها تصلح كنماذج لدراسة وظائف الجينات الفردية في نوع قريب من الإنسان. ويتم إنتاج تلك الفئران بنقل جين (على سبيل المثال، جين بشري متعلق بالسرطان) في خلايا جذعية جنينية مزروعة. بدلًا من ذلك، يمكن إزالة أو تعطيل جينات فردية بإدخال جين غريب — عادةً بروتين مقاوِم للعقاقير —

في جين مستهدف. لسوء الحظ، تكون تلك التعديلات الجينية غير فعالة، ومن ثم يجب إنماء الخلايا المعالجة في مزرعة وانتقاؤها للتعديل الجيني الصحيح. بعدها تُحقن الخلايا المنتقاة ميكروسكوبيًّا في كتلة الخلايا الداخلية لجنين طبيعي قبل زرعها في رحم أنثى فأر ذات قرابة. سيكون للنسل نسخة من الجين الجديد الذي يكون موجودًا في أحد أزواج كروموسوماته (أي إنه متباين اللواقح)، الذي يمكن إنماؤه أكثر للحصول على سلالات أحادية اللواقح يكون فيها للْجين الجديد (الجين الْمُزال أو المعطَّل) نسخة في الكروموسومينِ المتطابقينِ، بحيث يكون التأثير واضحًا في كل خلية في الحيوان. ويتوقف التعبير عن الجين في نوع خلية أو نسيج معين، على بيئته الجينومية، وهو أمر يمكن عادةً التركيز عليه على مستوى الخلايا الجذعية الجنينية من خلال الانتقاء الجزيئي الدقيق. هناك الآن آلاف من سلالات الفئران المعدلة وراثيًّا لكلٍّ منها جين معين، وهذه تزيد كثيرًا من فهمنا للعديد من العمليات الحيوية المعقدة. عندما يكون حدوث خطأ أو تعبير زائد عن جين معين هو السبب الأساسي للإصابة بمرض ما، يمكن للحيوانات المعدلة وراثيًّا أن تكون بمنزلة نموذج لتطوير عقاقير أو تدخلات علاجية جديدة. وحتى عندما تُحدِث تلك التعديلات الجينية تغيرات تؤدي إلى موت الأجنة، يمكن إنقاذ «خطوط الخلايا» وإنماؤها في مزرعة من أجل البحث العلمي.

هناك عدد من المصادر المحتملة للخلايا الجذعية الجنينية البشرية؛ وهي: الأجنة الميتة، والأجنة التي تبقى بعد علاجات العقم، والأجنة المخلَّقة خصوصًا لأغراض البحث باستخدام التلقيح الصناعي، والأجنة المنتجة من خلال نقل النواة إلى البويضات (وهو الأسلوب المستخدم في استنساخ النعجة دوللي). وكل تلك المصادر مثار جدل أخلاقي وديني. عادةً ما تعكس القوانين السياسية في الدول الآراءَ الأخلاقية والدينية السائدة، وهناك حظر تام في العديد من الدول لكل الأبحاث القائمة على الأجنة، في حين تضع أخرى ضوابط صارمة، وبعض الدول تضع ضوابط قليلة أو لا تضع ضوابط على الإطلاق. يعتقد معارضو الأبحاث التي تُجرى على الخلايا الجذعية الجنينية البشرية أن حياة أي إنسان تبدأ بمجرد تخصيب البويضة. لذلك، فإن تدمير أي جنين هو من الناحية الأخلاقية نوع من القتل. وهم يرون أيضًا أن تقنيات الخلايا الجذعية الجنينية هي الخطوة الأولى نحو الاستنساخ التكاثري الذي ينتهك ويقلل من قيمة قدسية الحياة. أما مؤيدو تلك الأبحاث، فيرون أنه في عمليات التكاثر الطبيعية عادةً ما تخصب البويضات البشرية، ولكنها تفشل في الانزراع في الرحم؛ فالبويضة المخصبة، مع أن بإمكانها تشكيل

حياة إنسان، لا يمكن اعتبارها إنسانًا حتى تنزرع بنجاح في رحم سيدة. والأساليب المستخدمة في التلقيح الصناعي عادةً ما تقوم بتكوين أجنة بشرية متعددة أكثر مما هو مطلوب عبر مسار علاج الخصوبة؛ مما يوفر أجنَّة إضافية يجري عادةً التخلص منها، ومن الجائز أخلاقيًّا استخدام تلك الأجنة لإجراء أبحاث كيميائية حيوية من الممكن أن تؤدي إلى إنقاذ حياة آخرين. وقد سُمح باستخدام محدود لخطوط الخلايا الجذعية الجنينية المنتجة من تجارب أوائل تسعينيات القرن العشرين في العلاجات الإكلينيكية.

من أمثلة استخدام الخلايا الجذعية الجنينية في العلاج البشري، الموافقة التي تمت عام ٢٠٠٩ على المرحلة الأولى من التجارب الإكلينيكية لزرع الخلايا الجذعية البشرية للمخ والحبل الشوكي (الخلايا السلفية الدبقية قليلة التغصن) المأخوذة من مزرعة من خلايا جذعية جنينية بشرية، في مرضى يعانون من تلف بحبلهم الشوكي. تم علاج أول مريض في أكتوبر عام ٢٠١٠ على يد فريق يرأسه الطبيب هانز كيرستيد من جامعة كاليفورنيا بإيرفين، وتمت العملية تحت رعاية شركة جيرون المتخصصة في مجال التكنولوجيا الحيوية. وكانت التجارب التي أُجريت سابقًا على الفئران قد أثبتت أن هناك تحسنًا في استعادة الحيوانات التي تعاني من إصابة في حبلها الشوكي لقدرتها على الحركة، بعد الزرع المتأخر لمدة سبعة أيام لخلايا جذعية جنينية بشرية تم إدخالها في خط تكاثري لخلايا دبقية قليلة التغصن في مزرعة. وسوف تستمر تلك الدراسة الجديدة لعلاج المصابين بشلل في أطرافهم السفلية على الأقل خمسة أعوام. وفي حين أنه من غير المتوقع أن يؤدي هذا العلاج إلى الشفاء من تلك الإصابة تمامًا، فإنه من المأمول أن يؤدي إلى إصلاح كافٍ في الخلايا العصبية. وتلك دراسة رائدة تَعِدُ بمستقبل مشرق لاستخدام الخلايا الجذعية الجنينية في علاج إصابات الحبل الشوكي.

لقد أسفرت القيود الأخلاقية والدينية والسياسية لاستخلاص الخلايا الجنينية للعلاج البشري عن المحاولات التي تُجرى الآن لاستحثاث أو إلغاء تمايز خلايا بالغة للتحول إلى خلايا متعددة القدرات شبيهة بالجنينية، يمكن استخدامها في العلاج الخلوي. في عام ٢٠٠٦، أنتج شينيا ياماناكا خلايا متعددة القدرات مستحثة من خلايا ليفية من الفئران عن طريق إحداث عملية تعبير لجينات متعددة. استُخدمت الفيروسات العكسية (وهي عائلة فيروسات «دي إن إيه» تُدخِل تسلسلها إلى «دي إن إيه» العائل) لاستحثاث تعبير جينات ثبت أنها مهمة للحفاظ على الخلايا الجذعية الجنينية في الخلايا الليفية البالغة. ولم تنجح المحاولات الأولى نجاحًا كاملًا؛ إذ أدى تعبير بعض الجينات الفيروسية إلى

الإصابة بالسرطان بعد الزرع في أجنة الفئران. وقد تم التغلب على تلك المشكلة عام ٢٠٠٨ باستخدام فيروس غُدي لإدخال الجينات. وبخلاف الفيروسات العكسية، لا يُدخل هذا الفيروس جيناته في جينوم الخلايا العائل. وقد كرَّرت العديد من الأبحاث نفس هذه التجارب التي أجريت على الفئران في الخلايا البشرية البالغة. وفي العام التالي، وجد شينج دينج وزملاؤه أنه من الممكن تغيير الخلايا الجسمية إلى خلايا متعددة القدرات دون إدراج جيني ورمي، ولكن بالعلاج المتكرر باثنين من البروتينات الصغيرة المخلَّقة كيميائيًّا. ومن المنتظر أن يكون التعديل الوراثي للخلايا البالغة البشرية لإنتاج خلايا شبيهةٍ بالجنينية قادرةٍ على إصلاح أعضائها وأنسجتها؛ من أهم سبل العلاج الإكلينيكي في المستقبل.

إن القدرة على استخدام الخلايا الجذعية لإصلاح أعضاء تالفة أو مريضة، دون التعرض لخطر رفض الجسم للأعضاء المزروعة أو غيره من الآثار الجانبية؛ هي الغاية التي تسعى لتحقيقها معظم الأبحاث. والعلاجات المعتمدة على الخلايا الجذعية موجودة، لكنها حتى الآن تعتبر علاجات طبية تجريبية فقط. ومن بين المجالات الأساسية المستهدفة الآن علاج تلف العضلات، والقلب، ومرض السكر والكبد، ومرض باركينسون، ومرض هنتنجتون.

أمراض القلب والأوعية الدموية — بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم وأمراض الشريان التاجي والسكتة الدماغية وفشل القلب الاحتقاني — هي السبب الرئيسي للوفاة في العديد من الدول حول العالم. فعندما لا يصل الأكسجين إلى خلايا عضلة القلب، فإنها تموت، ويؤدي هذا إلى تكوُّن نسيج ندبي، وتدفُّق زائد للدم والضغط، والتضخم المفرط للخلايا القلبية الحيوية؛ مما يؤدي إلى توقف القلب والموت. باستخدام نماذج من الفئران والجرذان والخنازير، ثبتت قدرة أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية، بما في ذلك الخلايا الجذعية القلبية الجنينية والمتعلقة باللُحمة المتوسطة والبطانية والمتكونة طبيعيًّا، على إعادة إنتاج أنسجة القلب التالفة. وقد أثبتت بعض الدراسات القليلة في البشر، التي عادةً ما تتم من خلال عمليات جراحية في القلب، أن الخلايا الجذعية المدخَلَة مباشرة في الدم أو المنقولة إلى مجرى الدم قد حسَّنت كثيرًا من وظائف القلب، واستحثَّت تكوين شعيرات دموية جديدة.

ضمور العضلات هو مجموعة من الاختلالات الوراثية في الذكور، تتسبب في ضعف العضلات بمرور الوقت وتؤدي في النهاية إلى حدوث وفاة مبكرة. والسبب في تلك الحالة

تغيرات في بروتين الديستروفين الذي يحافظ عادةً على تكامل العضلات. وباستخدام نماذج من الفئران والكلاب، زُرعت خلايا جذعية تسمى ميزوأنجيوبلاست (مبرمجة للتمايز لخلايا عضلية) مزودة بجين ديستروفين مصحح. وقد تمت استعادة قوة العضلات ومستويات الديستروفين الطبيعية في أربعة من أصل ستة كلاب؛ مما يشير إلى أن العلاج الخلوي من الممكن أن يكون السبيل لعلاج هذا المرض الجيني.

عام ٢٠٠٨، أُعيدت برمجة خلايا جذعية جنينية لإنماء خلايا بيتا غير ناضجة قادرة على إنتاج الأنسولين، كانت قادرة على علاج مرض السكر في الفئران. في نفس العام، أُعيدت أيضًا برمجة خلايا جلدية بشرية بالغة، تم استحثاثها في البداية إلى خلايا متعددة القدرات؛ لإنتاج الأنسولين. وهناك جانب أكثر إثارة، وهو أن تلك الخلايا أفرزت أنسولين استجابةً للجلوكوز (كما تفعل بشكل طبيعي في الخلايا داخل البنكرياس). يحتاج الأمر إلى بعض الوقت حتى تَحُلَّ زراعة خلايا منتجة للأنسولين مَحَلَّ الحاجة للحقن طوال العمر بالأنسولين في المرضى المصابين بمرض السكر من النوع الأول. وقد أُحرز بعض التقدم في زراعة خلايا كبدية من خلايا جذعية بالغة مستحثة في الفئران؛ مما يجعل إعادة تكوُّن خلايا الكبد أمرًا محتملًا.

يؤدي الفقدان التدريجي للخلايا العصبية المنتجة للدوبامين في بعض مناطق الدماغ إلى الإصابة بمرض باركينسون. اعتمدت العلاجات الخلوية الأولى على زراعة نسيج دماغي جنيني. وقد حدث تحسن ملحوظ في عدد قليل من الأشخاص؛ مما قدَّم دليلًا عامًّا على صحة الجانب النظري للأمر. وبعيدًا عن مصدر النسيج المثير للجدل، تلقي تلك التجارب الإكلينيكية الضوء على العديد من الجوانب، بما في ذلك الحاجة لكميات كبيرة من الخلايا السليمة، وتأثُّر الخلايا الجنينية المزروعة نفسها بانتقال مرض باركينسون. وفي عام ٢٠٠٨، تم تخليق خلايا جذعية سلفية مستحثَّة من خلايا ليفية جلدية من الفئران، ثم حدث تمايز لها إلى خلايا طليعية عصبية تم إدماجها (بعد عملية الزراعة) في الدماغ. وقد طُبق هذا الأسلوب على حيوان استخدم كنموذج لمحاكاة تأثير مرض باركينسون، وذلك بقتل الخلايا الطبيعية المنتجة للدوبامين باستخدام مادة سامة. أدت زراعة خلايا جذعية مستحثة إلى حدوث تحسن ملحوظ مقارنةً بالحيوانات غير المعالَجة. والتحدي الأكبر الآن يتمثل في فهم كيفية حدوث مرض باركينسون، واستخدام نماذج الخلايا الجذعية لتطوير علاجات جديدة بالعقاقير لمواجهته.

مرض هنتنجتون هو مرض تنكسي عصبي، يؤدي إلى موت الخلايا العصبية للدماغ التي تُنتج مادة كيميائية ناقلة للأعصاب (حمض جاما أمينوبوتيريك). أدى العلاج الإكلينيكي باستخدام الخلايا الجذعية لمواجهة هذا المرض إلى نفس نتائج العلاج الخاص بمرض باركينسون؛ فالنسيج الجنيني والخلايا الجذعية البالغة المستحثة المزروعة في الدماغ البالغ تزيد من نشاط الدماغ، بما في ذلك الوظائف الإدراكية والحركية. وقد لا تكون الخلايا الجذعية «الحل السحري» لعلاج هذا المرض، لكنها يمكن أن تشكِّل جزءًا مهمًّا من المواجهة الفعالة له.

يمكن استحثاث الخلايا الجذعية المتعلقة باللُحمة المتوسطة، الموجودة في النخاع العظمي، لتكوين الخلايا العصبية والدهنية والجلدية والعضلية والعظام والأوتار والغضاريف والأربطة. وهذه الخلايا يسهُل عزلها من كميات قليلة من النخاع العظمي، وإنماؤها بفاعلية للكميات المطلوبة للزرع. ويتميز المخزون المجمَّد بأنه صالح للاستخدام، ويمكن استخدامه للعلاجات الفورية الجاهزة. توجد هذه الخلايا أيضًا في لب الأسنان، وهو النسيج الليِّن داخل الأسنان. وتُعَدُّ ضروس العقل بصفة خاصة مصدرًا مهمًّا للخلايا الجذعية، وهذا يفتح الباب أمام احتمالية إجراء طبيب الأسنان لعملية زرع خلايا جذعية؛ فقد زُرعت خلايا جذعية جنينية من منطقة اللُحمة المتوسطة في عظمة الفك لدى فئران بالغة. وقد نمت بعض «براعم الأسنان» هذه إلى أسنان صلبة تعمل بكفاءة وقادرة على الاستجابة للألم. وتبقى مسألةُ إمكانيةِ حثِّ الخلايا الجذعية البالغة المأخوذة من الأسنان لإنتاج أسنانٍ جديدةٍ غيرَ مؤكَّدة، لكن هناك شركة هندية متخصصة في مجال التكنولوجيا الحيويةٍ قد أنشأت بالفعل أول بنك للخلايا الجذعية الخاصة بالأسنان في العالم.

الفصل الثامن

مستقبل الأبحاث الخلوية

إن الخلية الكاملة تعد أكثر أهمية إلى حد كبير من مجموع أجزائها العاملة. يمكن أن ينطبق هذا أيضًا على الجينوم؛ إذ يتم تحديد النموذج الأوَّلي للمكونات الجزيئية الفردية للخلية على أمل أن يؤدي الفهم الدقيق لكل جزء على حدة إلى فهم الكل. يسمى هذا الأسلوب في البحث الاختزالَ، وقد أصبح فلسفة سائدة في البحث الحيوي لعدة عقود. لكن مجرد التعرف على الأجزاء الجزيئية من اللغز لن يخبرنا بكيفية عمل الكل إذا لم نفهم قواعد تجميعها معًا. يتطلب هذا الأمر تطوير أساليب لبحث «بيولوجيا النظم» أو «التعقيد الحيوي»، وهو يمثل تحولًا في الإطار النظري (أي «تفكير خارج الصندوق») للأبحاث الحيوية؛ حيث يكون التحدي فهم التفاعلات الجماعية للعمليات الجزيئية المتعددة، ليس فقط داخل الخلية نفسها، ولكن أيضًا على مستوى الأنسجة والأعضاء والكائنات. السؤال الرئيسي هنا: «هل تُحرك الجزيئاتُ الخليةَ لتُحرك بدورها الكائن الحي، أم أن الكائن الحي هو الذي يحرك الخلية وجزيئاتها؟» الواقع أن هذه التفاعلات تقع في مكان ما بين استجابة الخلية لبيئتها المباشرة والضوابط التي يفرضها التعبير الجيني.

هناك العديد من مجالات البحث الخلوية المثيرة الجديدة. بعض تلك المحاولات يتضمن فهم كيفية تغير السلوك الخلوي تغيرًا ملحوظًا بعد حدوث تغيرات دقيقة على مستوى الجينات والبروتينات. وتتضمن محاولات أخرى استخدام الخلايا لعلاج الأمراض واستخراج المعادن واشتقاق المنتجات البترولية، أو للاستفادة من الضوء في إنتاج أنواع الوقود الحيوي. هناك استخدامات أخرى على نفس القدر من الإثارة، وتتمثل في جهودنا لإيجاد حياة تخليقية، وفهم الجانب الحيوي وراء الشيخوخة. في هذا الفصل، سنعرض بإيجاز لبعض تلك التوجهات المستقبلية وكيفية تطورها.

(١) بيولوجيا النظم

نعرف الآن تسلسل الـ «دي إن إيه» الكامل لبضعة أشخاص فحسب. ولدينا أيضًا فهم متزايد للآليات الكيميائية الحيوية المضمَّنة في الوجود اليومي للخلية وكيفية انقسامها وتمايزها. وفي السنوات العشر الأخيرة، أتاحت لنا التطورات التي حدثت في مجال التكنولوجيا الجزيئية إحداث ومراقبة التغيرات التي تحدث في آلاف الجينات وإشارات الـ «آر إن إيه» المصاحبة لها، وإنتاج البروتينات. ويمكن الآن قياس تلك التغيرات على نحو أو آخر في نفس الوقت وحتى داخل خلية واحدة. لقد تطورت المعرفة الناتجة عن هذه المجموعة من التقنيات إلى مجال يُعرف باسم بيولوجيا النظم. وقد أتاح لنا هذا المجال التعرُّف على ملايين من التفاعلات الدقيقة الإضافية بين المكونات المختلفة للخلية. راقبت التجارب الأولى التغيرات التي تحدث داخل أي خلية عند تعرضها لعقَّار دوائي محدد. على سبيل المثال، في أبسط الحالات، يتفاعل أي عقار مع بروتينه الإنزيمي المستهدف ويوقفه عن العمل. يتضح الآن عبر قدرتنا على تحليل آلاف الجينات الفردية ومنتجاتها في آن واحد أن أي عقار قد يُحدث أيضًا تغيرات في مستويات العديد من البروتينات الأخرى، التي عادةً ما تكون غير مرتبطة بالإنزيم المستهدف الأصلي، والتي قد تزيد أو تقل عادةً بمعدلات مختلفة. ربما يكون هذا هو السبب في بعض الآثار الجانبية للعقاقير، لكنه يسمح بتطوير علاجات دوائية أكثر تخصصًا «أقل في الآثار الجانبية». وبتطبيق هذه المنهجية على نحو أكبر على نظم حيوية متعددة، سنبدأ في اكتشاف التغيرات في التعبير الجيني ومستويات البروتينات التي تحدث أثناء العمليات الحيوية المختلفة؛ مثل الانقسام والتمايز الخلوي. وفي حين يحتاج إجراء تلك التجارب في حد ذاتها وقتًا قليلًا نسبيًّا، فإن فهم ما تعنيه سيستغرق وقتًا أكبر، وذلك لتأويل الكميات الهائلة من البيانات الناتجة. لحسن الحظ، أصبح تحليل هذه المعلومات ممكنًا بواسطة إمكانيات أجهزة الكمبيوتر الهائلة. يتزايد اعتماد عِلْمَي الأحياء الخلوي والجزيئي على البيولوجيا القائمة على المحاكاة المعتمدة على الكمبيوتر، التي تعرف بعلم المعلوماتية الحيوية، للإجابة عن الأسئلة الصعبة المتعلقة بالسلوك الحيوي فيما يتعلق بتسلسل البروتينات والـ «دي إن إيه».

قدَّم ليروي هود، وهو أحد الرواد في هذا المجال، مثالًا رائعًا لكيفية استخدام بيولوجيا النظم في المجال الطبي. تؤخَذ عينة دم من المريض، ويلي ذلك التحليل الكيميائي الحيوي والبروتيني والجيني الكامل للحالة الصحية ووظائف الجسم. تعالَج تلك المعلومات في

الحال لتحديد كل الأمراض الممكنة، مع الأعراض والعلاجات الخاصة بها، أو الاختبارات الإضافية المقترحة، وذلك كله في بضع دقائق. هذا ما يطلق عليه الطب المخصَّص، وقد كان حلمًا منذ بضعة أعوام مضت، وأصبح الآن مسألة وقت (وإن لم يكن محددًا قدْرُه). يستخدم الباحثون في مجال علاج السرطان بالفعل تكنولوجيا «دي إن إيه» وبروتينات متقدمة لمراقبة عدد محدود جدًّا من الخلايا السرطانية التي يمكن أن توجد في دم مريض يعاني من ورم صلب (يُدخَل عددٌ صغير من خلايا الأورام إلى الدم باستمرار، مارًّا بالشعيرات الدموية التي تنقل موادَّ غذائيةً إلى الورم النامي). ويستخدم الباحثون في المجال الدوائي تلك الطرق لبحث الفاعلية العامة لعقاقير جديدة مضادة للسرطان.

نظرًا للطبيعة الديناميكية للخلية الحية، فإنَّ تتبُّع مصير البروتينات الفردية أثناء العمليات الحيوية (على سبيل المثال، أثناء تمايز الخلايا الجذعية) يتطلب القدرة على وسم بروتين أو أكثر وملاحظته في الوقت الفعلي. قبل ذلك، كان يتم استخدام الجزيئات مثل البروتين الفلوري الأخضر كبطاقات عناوين، ولكن هذا الوسْم يمكن أن يكون حجمه أكبر عدة مرات من الجزيء المعنِيِّ، وربما يتداخل مع نشاطه الطبيعي. الوسم ممكن الآن باستخدام عناصر غير عضوية دقيقة (نقاط كمية) تكون صغيرة جدًّا (انظر شكل ١-١)، لدرجة أنها تمر مباشرة عبر الغشاء الخلوي. تكنولوجيا النانو هي علم التحكم في المادة على مقياس الذرَّة أو الجزيء، ويتضمن تفاعل المواد بين ١ و١٠٠ نانومتر (لسلاسل الـ «دي إن إيه» محيط قدره ٢ نانومتر). والميزة الكبرى من العمل على هذا المقياس هي السرعة الفائقة جدًّا للتفاعلات، التي تذكرنا بتلك الموجودة في الخلية. ويُطبَّق هذا المجال البحثي الناشئ على الخلايا الحية في التحليل الجزيئي للأمراض. وستتضمن التطبيقات المستقبلية التعديل الدقيق للجينات التالفة، وبناء مجسات حيوية خلوية، وإنشاء أجهزة كمبيوتر لـ «دي إن إيه». تخيل الوقت الذي يكون فيه العلاج عن طريق الفم ليس مجرد حبة، لكن يشتمل على كبسولة مليئة بروبوتات نانو مبرمجة لإيجاد وإعادة بناء «دي إن إيه» الخلايا السرطانية، أو القضاء على فيروس يهدد الحياة. يمكن تصحيح خلايا من مرضى لديهم مرض وراثي، ويمكن أيضًا إعادة تكوين الأعضاء المصابة من خلال روبوتات نانو جراحية.

(٢) الحياة التخليقية

ترتبط كل الخلايا الحية بعضها ببعض عبر استخدامها لنفس الشفرة الجينية وعدد صغير من التسلسلات البروتينية الثابتة إلى حدٍّ كبير. وهذا يشير إلى أن كل الحياة الحديثة

تطورت من كيان حي متوارث واحد. وقد خُلِّقت مكونات الخلية — قواعد الـ «دي إن إيه» والأحماض الأمينية وحتى البوليمرات الصغيرة الخاصة بها — في المعامل عن طريق إعادة خلق الظروف الكيميائية والفيزيائية المتطرفة التي وُجدت أثناء انخفاض درجة حرارة الأرض الجديدة. نحن الآن في حقبة إنتاج خلايا تخليقية بالكامل من خلايا طليعية أساسية.

تحتاج الخلايا لعمل نسخ من جزيئاتها قبل أن تتمكن من الانقسام، لكنها تحتاج أيضًا إلى كل آليات تخليق البروتينات المعقدة للوصول إلى هناك. من ثم، فإن الحد الأدنى للمتطلبات لأي خلية هو تركيب حاوٍ، وتسلسل «دي إن إيه» موضوع بالترتيب المنطقي للجينات التي يشفِّر كلٌّ منها بروتينًا يمكن أن يؤدي تفاعلًا كيميائيًّا بسيطًا، والأكثرُ أهميةً القدرةُ على الجمع بين تلك العمليات والمعلومات لتنسخ نفسها بشكل منتظم. ويمكن أن تتجمع الجزيئات الدهنية ذاتيًّا في شكل أغشية بدائية، مكونةً تراكيب كروية لحماية وتركيز محتوياتها. وقد تم بنجاحٍ التخليق المعملي للريبوسومات الاصطناعية القادرة على المساعدة في تخليق البروتينات والجينومات الاصطناعية الوظيفية المدخَلَة في الخلايا التي لا توجد بها نواة. وقد قام المتخصصون في الهندسة الحيوية مؤخرًا بتخليق رغوة تقوم بعملية التمثيل الضوئي، وتحتوي على كل الإنزيمات المطلوبة لتحويل ٩٨٪ من ضوء الشمس إلى سكريات. وتحاكي تلك التطبيقات الخاصة بالتكنولوجيا الحيوية حاليًّا عمليات الحياة الطبيعية. إن قدرتنا على إعادة تخليق حياة مستقلة بالكامل هي احتمال أقل، لكن مثل هذه الأبحاث قد تساعدنا على تعريف شكل الحياة بشكل أكبر.

(٣) إنماء الأطراف والآذان

في أجسادنا، لدى الكبد فقط قدرة محدودة على إعادة تكوين خلاياه، لكن إذا قطعنا أحد أطراف سلمندر أو قنديل بحر، فسينمو له طرف آخر جديد. بدأنا نفهم الإشارات الجزيئية التي تستخدمها تلك الأنواع في إعادة تكوين الأطراف بعد البلوغ. ويبدو أن الثدييات لا تستخدم فقط مسار الإشارات هذا أثناء نمو الجنين في مراحله الأولى، لكنه مسار ربما يُحتمل إعادة تنشيطه. فبعد إجراء بتر جراحي للأجنحة في أجنة الدجاج، يمكنها أن تنمو مرة أخرى عند تنشيط إنتاج بروتين يسمى «دبليو إن تي». ويمكن أن تتم عملية إعادة تكوين لأطراف الضفادع أيضًا لاحقًا في دورة الحياة عندما يتم التعبير عن بروتين «دبليو إن تي». لدى الشرغوف (فرخ الضفدع) هذه القدرة لكنه عادةً ما

يفقدها عند تحوله إلى ضفدع. ويُعتقد أن التعبير عن بروتين «دبليو إن تي» حول أحد الجروح يؤدي إلى إعادة برمجة أو عملية ما بعد التمايز للخلايا البالغة إلى خلايا جذعية قادرة على إنتاج أنواع الخلايا المطلوبة لإعادة تكوين الطرف. ومن المعروف أنه يمكن نمو الأنامل بعد بترها في الأطفال الصغار جدًّا، ومن ثم، هناك احتمالات مثيرة للاهتمام لقدرة الأنسجة البشرية على إعادة إنتاجها لنفسها.

(٤) وجود أبدي

هل يمكن أن نعيش للأبد؟ بدلًا من أن يكبر «قنديل البحر الخالد» (واسمه العلمي توريتوبسيس نيوتريكولا)، فإنه يصل لمرحلة النضوج الجنسي ثم يرجع إلى مرحلة السليلة (المكافئة للخلايا الجنينية). في قناديل البحر البالغة (مرحلة الميدوسا)، يحدث ما بعد التمايز للخلايا من السطح الشبيه بالجرس وعضو القناة الهضمية إلى سليلات تنمو بعد ذلك إلى قنديل بحر بالغ، وهكذا. وخاصية تجنب الموت هذه عن طريق عكس دورة حياته هي خاصية فريدة في المملكة الحيوانية؛ مما يسمح لقنديل البحر بالعيش والتكاثر بشكل لا نهائي. لحسن الحظ، أغلب قناديل البحر هذه (تتكاثر كل ٢٤ ساعة) تنقرض نظرًا للمخاطر العامة في البحار.

أثبتت الدراسات الحديثة أن بروتينًا مستقبلًا شبيهًا بالأنسولين في الدودة الخيطية كينورهابدايتس إيليجانس يلعب دورًا حيويًّا في التحكم في مدة حياتها. هذا الجين مهم في تنظيم عمليات التكاثر وتحمُّل الحرارة ومقاومة نقص الأكسجين والهجوم البكتيري. تسمح الطفرات في هذا الجين للدودة بالعيش قدر حياتها مرتين (رغم أن ذلك يتم في الظروف المعملية). يرتبط أيضًا بطول العمر وجود مستويات عالية من بروتين يتحكم في التعبير عن مستقبل الأنسولين هذا. هذه الدودة تقودنا لبحثٍ إذا ما كانت هناك جينات مكافئة في الثدييات قادرة على إطالة عمرها. وكلما عرفنا أكثر عن هرم الخلايا، ربما كان من الممكن تعديل الجوانب الوراثية والآليات الخاصة بهذه العملية.

هناك طريقة بديلة للعيش إلى الأبد، وهي استنساخ نفسك. وأول حيوان ثديي استُنسخ هو النعجة دوللي، وذلك عن طريق نقل النواة للخلايا الجسمية (أي إدخال نواة خلية بالغة في بويضة غير مخصبة ثم وضعها في رحم أم بديلة). أسفر ذلك عن إنتاج مجموعة متنوعة من الحيوانات المستنسخة «المعمَّرة»، بما في ذلك الحيوانات الأليفة المنزلية. وتكمن المشكلة في إنتاج حيوان جديد من نواة خلية بالغة في أن ذلك يؤدي

إلى زيادة خطر التعرض المبكر لأمراض متعلقة بالسن، بما في ذلك السرطان. ويعد الاستنساخ البشري وإنماء جسد الجنين في مراحله الأولى بمنزلة مصدر جديد وجيد للخلايا لتوفير خلايا جذعية علاجية مناسبة لعمليات الزرع، لكن المخاوف الأخلاقية والسياسية قد أوقفت البحث في المجال لبعض الوقت.

تعتمد الحياة في هذا الكوكب على الخلية. فقد تطورت أشكال الحياة وحيدة الخلية مثل البكتيريا والخمائر والطحالب عبر ملايين السنين إلى حيوانات متعددة الخلايا معقدة قادرة (في حالتنا) على محاولة فهم كيفية عمل الحياة نفسها. لقد ساعدَنا الرصد الدقيق والتفكير العميق لعلماء الأحياء في القرن التاسع عشر على فهم ماهية الخلية، وكيفية ارتباط كل خلية جديدة بالخلية المشتقة منها عبر جيناتها، وكيف يمكن أن تتطور خلية أو مجموعة من الخلايا إلى أنواع جديدة، وذلك بالتكيف مع بيئة متغيرة بفعل الانتخاب الطبيعي. وقد شهد القرن العشرون التعرفَ على ماهية مكونات الخلية وفك شفرة كمٍّ كبير من المعلومات التي توجد في الـ «دي إن إيه» والبروتينات، وبدايةَ فهم الاتصال المعقد بين الخلايا والمكونات الجزيئية المضمنة في ذلك. وربما يشهد القرن الحادي والعشرون ابتكار طرق لاستخدام الخلايا، سواء الطبيعية أو الاصطناعية، لعلاج الأمراض وإعادة إنتاج أي جزء من الجسم وإطالة العمر. وربما يكون بإمكاننا أيضًا تصميم أجهزة كمبيوتر فائقة معتمدة على الخلايا. وكما غيرت البكتيريا المتطورة في التاريخ المبكر للأرض من كيمياء الغلاف الحيوي، يمكن استخدام أساليب مماثلة لعكس الأخطار التي نتسبب فيها عبر الاستغلال والتلوث المستمرَّين اللذين نُحدثهما في الكوكب. وأيًّا كان ما سيحدث في المستقبل، فمن المنتظر أن تبقى الخلايا الحية، على نحو أو آخر، وتتكيف مع بيئتها. الأمر غير المؤكَّد هو بقاء البشر لرصد ذلك.

قراءات إضافية

David S. Goodsell, *The Machinery of Life,* 2nd Edition (New York: Springer-Verlag, 2009). Explores the application of systems biology to individual cells, suggesting that they are controlled by molecular circuits that provide the basis of the properties of all living systems.

Lewis Wolpert, *How We Live and Why We Die: The Secret Lives of Cells* (London: Faber and Faber, 2009) for more general interest, and written for the interested lay reader rather than the undergraduate.

Nick Lane, *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life* (Oxford: Oxford University Press, 2005). An intriguing view of a particular cell component, the mitochondrion, which suggests that this organelle has been the moving force that has driven cells to their current level of complexity.

Denis Noble, *The Music of Life: Biology Beyond Genes* (Oxford: Oxford University Press, 2006). A pioneer in systems biology, Noble argues the case that the reductionist view that 'genes are everything' needs to be balanced by a systems approach, using the analogy of music and the orchestra.

Rebecca Skloot, *The Immortal Life of Henrietta Lacks* (New York: Random House, 2010). A ten-year study by the author chronicles the life and

early death of the source of the first human cell line, together with an account of the scientific, social background and healthcare systems in the USA in the post-war years.

Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts and Peter Walter, *Molecular Biology of the Cell* (New York: Garland Science, 2008). Classic textbook now in its 5th Edition.

Véronique Kleiner and Christian Sardet, *Exploring the Living Cell DVD* (Meudon, France: CNRS Images, 2006). Nineteen short films from top international institutes, covering cell discovery, cell structure and stem cell biology and ethics.

(١) المواقع الإلكترونية

Some of the leading science journals allow web access to current material:

Science: (http://www.sciencemag.org).

Nature: (http://www.nature.com).

Scientific American: (http://www.scientificamerican.com).

New Scientist: (http://www.newscientist.com).

Cell: (http://www.cell.com).

Journal of Cell Science has free access to short explanations of specific topics in a series called *Cell Science at a Glance:* (http://jcs.biologists.org).

The *iBioMagazine*, published by the American Society for Cell Biology, offers a collection of short (<15 min) talks that highlight the human side of research: (http://www.ibiomagazine.org).

Molecular biology animations by John Kyrk: (http://www.johnkyrk.com).

Dynamic animations of cell structure, including a graphic representation of Tensegrity (University of Toronto): (http://www.molecularmovies.com/), (http://multimedia.mcb.harvard.edu/).

Dennis Noble's elegant presentation of the contents of his own short volume *The Music of Life* is an entertaining 45-minute argument against reductionism using an orchestra as an analogue to the cell: (http://www.pulse-project.org/node/25).

There are some good YouTube clips of recent discoveries explained by scientists. *Apoptosis* (Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne) is worth viewing for its content, especially the sound effects: (http://www.wehi.edu.au/education/wehitv/).

مسرد المصطلحات

أحادية الصبغ: انظر «ثنائية الصبغيات».

أرومة ليفية: خلية موجودة في النسيج الضام تفرز الكولاجين والنسيج خارج الخلية، وتستجيب للتلف بضم أطراف الجرح معًا.

الابتلاع: يعني حرفيًّا «أكل الخلية» حيث العمليات التي تمتد من الخلية وتطوِّق المادة التي ستُحتوى لاحقًا داخل فجوة عصارية في السيتوبلازم.

الاستماتة: أحد أشكال موت الخلايا، وفيها تكون الخلايا مبرمَجة وراثيًّا للموت، عادةً في برامج تطورية مثل فقدان التشابك بين الأصابع في اليد البشرية.

الاضطرابات الهدبية: مجموعة من الحالات الوراثية الناتجة عن عيوب في الأهداب أو الأسواط أو أجسامها القاعدية؛ مما يؤدي إلى مجموعة من الأمراض المختلفة.

الإكسون: تسلسل من القواعد يوجد عادةً في الـ «آر إن إيه» الرسول، ويكون على استعداد للترجمة إلى بروتين معين بعد إزالة الإنترونات أثناء تضفير الـ «آر إن إيه» فيما بعد معالجة النسخ.

الإنترون: تسلسل من القواعد الْمُزال من جين أثناء تضفير الـ «آر إن إيه» (انظر الإكسون).

الانقسام السيتوبلازمي: المرحلة الأخيرة في انقسام الخلية بعد الانقسام النووي؛ حيث ينفصل السيتوبلازم الخاص بالخلية الأم إلى خليتين وليدتين.

الإيماس: إخراج مادة داخل الخلية، وتتم من خلال اتحاد الغشاءين البلازمي والفجوي، الذي يحدث أثناء إفراز منتجات الخلية.

الترجمة: تحلل البروتينات من قالب «آر إن إيه» الرسول، المنتجة بواسطة الريبوسومات في السيتوبلازم.

التعايش الداخلي: علاقة تبادل المنفعة بين الخلايا الطليعية التي كانت تعيش بشكل حر والخاصة بالميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء، والخلايا الأكبر التي كانت موجودة في مرحلة مبكرة من تطور حقيقيات النواة.

التكثف: الحزم الأخير للكروموسومات في الطور الاستوائي قبل انفصال الكروماتيدات إلى الخلايا الوليدة.

الجسيم الواصل: جزء متخصص من الغشاء الخلوي بين الخلايا المتجاورة في الأنسجة، يعمل كوصلة تربط الخلايا معًا، وتثبت في مكانها في السيتوبلازم من خلال الخيوط الوسطية.

الجين: وحدة علم الوراثة، ويحمل التعليمات الخاصة بإنتاج بروتين معين، التي تكون مشفرة في شكل سلسلة من القواعد في تسلسل في الـ «دي إن إيه».

الخلية التكاثرية: خلية تكاثرية ناضجة جنسيًّا (بويضة أو حيوان منوي في الحيوانات، أو حبوب لقاح وأبواغ في النباتات) تندمج معًا لتكوين اللاقحة والخلية الطليعية المضاعفة والخلية الجذعية النهائية لكل كائن.

الخيط المحوري: مجمع مركزي من الأنيبيبات الدقيقة يدعم زوائد الخلية مثل ترتيب ٩ + ٢ الموجود في الأسواط والأهداب.

العتائق: كانت العتائق مصنفة سابقًا ضمن العائلة البكتيرية، وهي مجموعة متشابهة من الكائنات البدائية وحيدة الخلية التي يمكن أن تعيش في أكثر البيئات تطرفًا على الأرض.

الفسفرة التأكسدية: مسار أيضي في الميتوكوندريا ينتج ثلاثي فوسفات الأدينوسين من تأكسد المواد الغذائية. ويتم تخزين الطاقة في ثلاثي فوسفات الأدينوسين في روابط فوسفات «عالية الطاقة».

اللاقحة: نتاج اتحاد الخلايا التكاثرية؛ لاستعادة الخلية ثنائية الصبغيات، وهي الخلية الجذعية النهائية التي ينمو منها الكائن الحي بأكمله.

المِلِّيمترات والميكرونات والنانومترات: المِلِّيمتر الواحد يساوي ألف ميكرون، والميكرون الواحد يساوي ألف نانومتر. والخلية حقيقية النواة قد يبلغ محيطها بالكامل ١٠ ميكرونات، وقد يكون محيط جزء منها — على سبيل المثال، أنيبيب دقيق — ٢٥ نانومترًا. ويتراوح محيط الشعر البشري بين ٥٠ و١٠٠ ميكرون.

النسخ: تحلل نسخة «آر إن إيه» من «دي إن إيه» في النواة كخطوة أولى تجاه إنتاج البروتينات في السيتوبلازم.

النسيج الطلائي: الخلايا التي تبطن الأسطح في الجسم. وهو أحد الأنواع الأربعة الأساسية للأنسجة التي تكوِّن الجسم، إلى جانب النسيج العصبي والنسيج العضلي والنسيج الضام.

الهيكل الخلوي: الهيكل المشتمل على الأنيبيبات الدقيقة والخيوط الوسطية والخيوط الدقيقة، التي تعمل معًا على التحكم في شكل الخلايا وحركتها وانقسامها.

الهيكل النووي: شبكة من البروتينات الخيطية داخل النواة مثبتة في الغلاف النووي، وهي تحافظ على تكامل النواة، وتوفر إطارًا لتناسخ الـ «دي إن إيه» والعمليات الوراثية.

أمراض الصفيحة النووية: مجموعة من الحالات الوراثية النادرة الناتجة عن طفرات في بروتينات الصفيحة النووية؛ على سبيل المثال، ضمور العضلات إميري-درايفوس.

بدائية النواة: خلية لا توجد بها نواة؛ وهي أبسط وأصغر كثيرًا من حقيقية النواة. كل أنواع البكتيريا تقع ضمن بدائيات النواة.

تكوُّن الدهون: تشكُّل الدهون من خلال أيض سكريات بسيطة.

ثنائية الصبغيات: الكمية الطبيعية من الـ «دي إن إيه» في الخلايا الجسمية، في شكل زوجين (متماثلين) من الكروموسومات، على عكس خلايا النسيج التكاثري (البويضات والحيوانات المنوية) التي تحتوي على مجموعة واحدة من الكروموسومات، والتي يقال عنها إنها أحادية الصبغ.

حقيقيات النواة: خلايا ذات نواة محددة محاطة بغشاء، وبها عضيات أخرى محاطة بأغشية في السيتوبلازم.